

表 5 経過観察から手術となった分枝型 IPMN 悪性例

症例	観察期間	EUS 所見	手術病理結果
Ph,22mm 結節なし	51.0ヵ月	主膵管進展・拡張 (6mm) 30mm に増大, 結節の出現	微小浸潤癌
Ph,25mm 結節なし	74.8ヵ月	広範な主膵管進展 (嚢胞径変化なし)	IPMN 由来 低分化型腺癌
Ph,30mm 結節あり	81.4ヵ月	結節の増大 (2 → 8mm) 膵実質との境界が不明瞭	非浸潤癌
Ph,30mm 結節あり	34.5ヵ月	実質への浸潤所見の出現	非浸潤癌

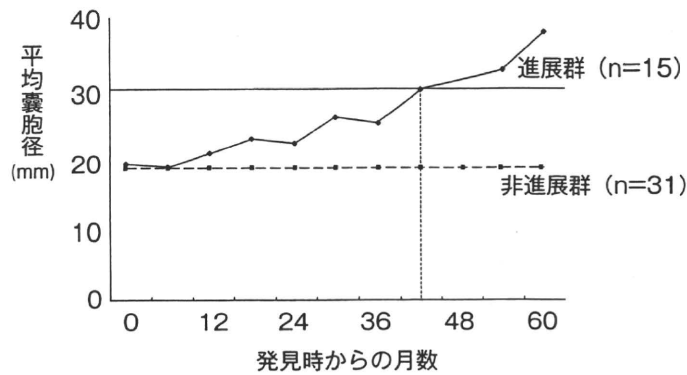


図 2 嚢胞径 1~3cm の分枝型 IPMN の経過観察

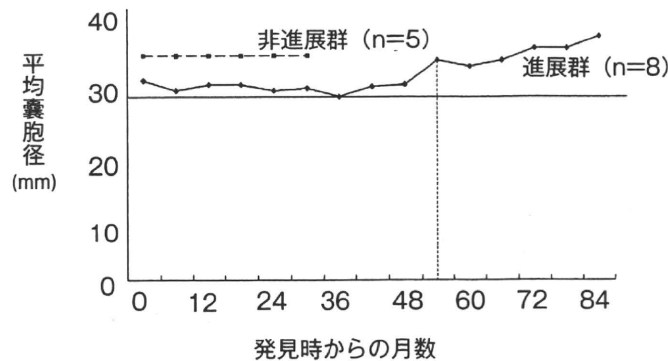


図 3 嚢胞径 3cm 以上の分枝型 IPMN の経過観察

III. 考 察

手術症例の検討からは、微小浸潤癌は本邦特有の分類でありその意義などに未だ議論があるが、少なくとも非浸潤癌以下であれば明らかに長期生存が得られた。当教室では PHRSO、膵中央切除術などの機能温存術式の有用性を報告し、また浸潤癌でない IPMN に対し積極的にそれらの術式を施行してきたが、その妥当性が示唆される結果であった¹³⁻¹⁶⁾。

当院の基準としては、主膵管型/混合型は全例手術

適応としている。分枝型では、嚢胞径のみを手術適応に考慮することなく、嚢胞内部の乳頭状増殖が丈の低い (1~2mm) ものであれば経過観察とし、それ以上のもの、もしくは腫瘍に何らかの急速な変化を認めるものなどを手術適応としている¹⁷⁾。小山内ら¹¹⁾は結節隆起高 6mm 以上を、また菅野ら¹⁸⁾は 9mm 以上を手術適応と報告しており、当院のように結節状隆起を最も重要な因子と位置づけている施設が多くなってきている。今回の検討では、主膵管型/混合型 9 例に経過観察 (中央値 30ヵ月) を行い、5 例で主膵管径拡張などの変化を認め、3 例で手術を施行した。病理結

果は非浸潤癌までで、きわめて予後が不良となる浸潤癌には至っていなかったが、一般的には主膵管型/混合型を全例手術適応とすることに異論は無いと思われる。当院の方針もそのようであるが、今回の9例は患者の希望・全身状態により経過観察の方針となった。しかし、CE-EUSを用いた綿密な経過観察により、浸潤癌に進展する前に手術を行うことができた。

分枝型 IPMN の手術適応にはいまだ Golden standard のようなものは無い。IPMN/MCN 国際診療ガイドラインによる「1~3cm 径で壁に結節や主膵管拡張を有するもの、また 3cm 以上のもの」を踏まえ、各施設で検討を行っているのが現状である。今回の嚢胞径 1~3cm に限った検討では、発見時に壁に結節を認めた7例中1例(14%)のみに腫瘍進展を認めたが、壁に結節を認めなかった39例では14例(36%)に進展を認めた。6例で手術を行ったが、うち2例は浸潤癌(1例は微小浸潤癌)であった。この2例では、主膵管進展が主な所見であり、嚢胞径自体には大きな変化を認めなかった。CTによる経過観察が一般的であるが、CTでは主膵管内の微細な所見を診断することは困難であり、CE-EUSの有用性を示唆する結果となった¹⁹⁻²¹⁾。また、手術の契機となった所見が出現したのは、経過観察を開始してから51ヵ月、75ヵ月後であった。国際診療ガイドラインでは IPMN の自然史に関して、ERCP, CT, MRCP で経過観察を行った四つの英文報告を取り上げており²²⁻²⁵⁾、30mm 未満の分枝型 IPMN では3年程度の期間のうちに進行癌になる可能性は低いとしている。今回の自験例の検討では、発見時の嚢胞径が1~3cmの2例が、経過観察開始後4~6年超で浸潤癌となっており、また1~3cm 径46例の嚢胞径変化の検討でも、約1/3にあたる15例の進展群の平均嚢胞径が3cmを超えるのは約3年半後であった。また嚢胞径3cm以上の検討でも、15例中約半数の進展群では経過観察開始後約4年半で嚢胞径が増大傾向となった。非進展群はそこまでの期間の経過観察を行っていないため、今後進展していく可能性もある。いずれにせよ、症例数は少ないものの、3年間の経過観察では十分ではないと考えられ、3年以上の長期経過観察の必要性が示唆された。

Kobayashiら²⁶⁾は分枝型 IPMN を1年以上経過観察して5/66(7.6%)に、深澤ら²⁷⁾は23/182(12.6%)に進展がみられたとしている。Tannoら²⁸⁾の報告では、1~3cm 群の腫瘍の進展は7/72(9.7%)、3cm 以上群では2/10(20%)であり、自験例の15/46(32.6%)、8/13(61.5%)よりも少ない頻度であった。腫瘍進展とする基準や、検査の精度の相違もあると思われるが、一施

設での検討には限界がある。現在日本膵臓学会・嚢胞性膵腫瘍委員会で多施設症例調査が進行中であり、これにより分枝型 IPMN の自然史がより詳細に解明されることが期待される。特に、長期間の経過観察でも全く腫瘍に変化の認められない例もあり、腫瘍進展する例との区別の方法が、今後の研究の焦点となるものと思われる。また経過観察中には、他臓器癌や通常型膵管癌の発生に十分留意する必要がある。

おわりに

- ①浸潤癌は腺腫や非浸潤癌と比べて有意に予後は不良であり、IPMN の経過観察を行う際には、浸潤癌にまで至らないように留意することが重要である。
- ②非浸潤癌以下の IPMN は長期生存が期待できるため、PHRSD などの機能温存術式の良い適応である。
- ③自験例で経過観察した嚢胞径1~3cmの分枝型 IPMN では、有壁に結節例よりも、無壁に結節例に多く腫瘍進展を認めた。
- ④浸潤癌であった嚢胞径1~3cmの分枝型 IPMN では、嚢胞径変化よりは主膵管進展が主な進展所見であり、CTよりはCE-EUSによる経過観察がより有用であると考えられた。
- ⑤腫瘍の悪性化、浸潤化などの、手術適応を考慮する時期は、経過観察開始後3年間では不十分であり、3年間以上の長期経過観察の必要性が示唆された。
- ⑥今後は、多施設症例調査の結果を踏まえた前向き研究による検討が望まれる。

参考文献

- 1) 大橋計彦, 高木囃夫: 粘液産生膵癌の4例. *Prog Dig Endosc* **20**: 348-351, 1982.
- 2) 藤井 努, 中尾昭公: 膵嚢胞性病変の鑑別診断のポイントは? *胆と膵* **25**: 850-852, 2004.
- 3) Fujii T, Ishikawa T, Kanazumi N, et al.: Analysis of clinicopathological features and predictors of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Hepatogastroenterology* **54**: 272-277, 2007.
- 4) 日本膵臓学会編: 膵癌取扱い規約, 第6版, 金原出版, 2009.
- 5) 鈴木 裕, 跡見 裕, 杉山政則, ほか: IPMT, MCT における全国症例調査の分析と現状における問題点. *膵臓* **18**: 653-663, 2003.
- 6) Tanaka M, Chari S, Adsay V. et al.: International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* **6**: 17-32,

- 2006.
- 7) 国際膵臓学会ワーキンググループ：IPMN/MCN 国際診療ガイドライン（日本語版・解説），田中雅夫訳・解説，医学書院，2006.
 - 8) 藤井 努，中尾昭公：膵管内乳頭腫瘍・粘液性嚢胞腫瘍に対する外科治療の最近の動向．外科治療 **91**：75-79, 2004.
 - 9) Bassi C, Sarr MG, Lillemoe KD, et al. : Natural history of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): current evidence and implications for management. *J Gastrointest Surg* **12** : 645-650, 2008.
 - 10) 伊藤彰浩，廣岡芳樹，橋本千樹，ほか：分枝型 IPMT の経過観察の間隔・方法と手術のタイミング - EUS 及び IDUS による分枝型 IPMT の精密診断．胆と膵 **23** : 1005-1011, 2002.
 - 11) 小山内 学，真口宏介，高橋邦幸，ほか：IPMN の自然史と follow-up. 胆と膵 **30** : 263-270, 2009.
 - 12) Waters JA, Schmidt CM : Intraductal papillary mucinous neoplasm - when to resect? *Adv Surg* **42** : 87-108, 2008.
 - 13) 中尾昭公，井上総一郎，梶川真樹，ほか：膵頭十二指腸第 II 部切除術．手術 **48** : 635-638, 1994.
 - 14) Nakao A : Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of the gastroduodenal artery. *Hepatogastroenterology* **45** : 533-535, 1998.
 - 15) Nakao A, Fernández-Cruz L : Pancreatic head resection with segmental duodenectomy: safety and long-term results. *Ann Surg* **246** : 923-928, 2007.
 - 16) Shikano T, Nakao A, Kodera Y, et al. : Middle pancreatectomy: safety and long-term results. *Surgery* **147** : 21-29, 2010.
 - 17) Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, et al. : Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules. *Ann Surg* **249** : 628-634, 2009.
 - 18) 菅野 敦，佐藤賢一，下瀬川徹：手術例と経過観察例から導き出した分枝型 IPMN の治療方針．胆と膵 **30** : 245-249, 2009.
 - 19) Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, et al. : Diagnosis of pancreatic disorders using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography and endoscopic elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* **7** : S63-67, 2009.
 - 20) 廣岡芳樹，伊藤彰浩，川嶋啓揮，ほか：膵疾患の画像診断における最近のトピックス 膵臓疾患の超音波内視鏡診断．膵臓 **22** : 95-109, 2007.
 - 21) 廣岡芳樹，伊藤彰浩，川嶋啓揮，ほか：膵臓疾患に対する超音波エラストグラフィーの有用性．胆と膵 **30** : 715-721, 2009.
 - 22) Wakabayashi T, Kawaura Y, Morimoto H, et al. : Clinical management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas based on imaging findings. *Pancreas* **22** : 370-377, 2001.
 - 23) Yamaguchi K, Sugitani A, Chijiwa K, et al. : Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: assessing the grade of malignancy from natural history. *Am Surg* **67** : 400-406, 2001.
 - 24) Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, et al. : Mucin-producing tumor of the pancreas: natural history and serial pancreatogram changes. *Am J Gastroenterol* **88** : 564-569, 1993.
 - 25) Yamaguchi K, Yokohata K, Noshiro H, et al : Mucinous cystic neoplasm of the pancreas or intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas. *Eur J Surg* **166** : 141-148, 2000.
 - 26) Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, et al : Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS. *J Gastroenterol* **40** : 744-751, 2005.
 - 27) 深溝光晴，真口宏介，高橋邦幸，ほか：IPMN の自然史．臨消内科 **24** : 1245-1252, 2009.
 - 28) Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, et al. : Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut* **57** : 339-343, 2008.

* * *

別刷

Surgery Frontier

メヂカルレビュー社

腫瘍をめぐる Q & A

Question 20

レクチンマイクロアレイと創薬について教えてください

種村 匡弘,

Masahiro Taniguchi
(学内講師)

永野 浩昭,

Hiroaki Nagano
(准教授)

和田 浩志,

Hiroshi Wada
(助教)

小林 省吾,

Shyogo Kobayashi
(助教)

丸橋 繁,

Shigeru Marubashi
(助教)

江口 英利,

Hidetoshi Eguchi
(助教)

武田 裕,

Yutaka Takeda
(助教)

土岐祐一郎,

Yuichiro Doki
(教授)

森 正樹

Masaki Mori
(教授)

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座 消化器外科学

Answer

糖鎖とは (生命現象を解き明かす鍵)

1980年代後半に興ったゲノムプロジェクトは予想をはるかに上回る速度で進み、2003年に生命の設計図ともいえるヒトゲノムが解読された。このゲノム配列をテンプレートとしてプロテオーム世代が始まり、ポストゲノム研究の対象としてプロテオーム解析が注目を集めている。しかし、ヒト生体内で作用している蛋白質の大半は「糖鎖」と呼ばれる情報高分子の修飾を

受けているため、修飾のない状態の蛋白質のみを解析しても生命における本来の仕組み、役割をすべて理解することはできない(図1)。

糖鎖は、塩基(ヌクレオチド)がつながったDNAやRNAなどの核酸(第1の生命鎖)やアミノ酸がつながった蛋白質(第2の生命鎖)と同様に、生体を構成し生命活動において重要な役割を果たす基本的な要素であることから「第3の生命鎖」として注目を集めている(図1)。糖鎖は蛋白質や脂質に単糖が結合したもので、プロテオグリカン、糖蛋白質、糖脂質として細胞膜に埋め込まれ、細胞表面に「ひげ」のように高密度に発現しており「細胞の顔」とも呼ばれ、細胞の種類や状態に

よって細胞表面の糖鎖も変化することが明らかになっている。これは糖鎖を生合成する遺伝子群(糖鎖遺伝子)の活性化スイッチが各細胞ごとに異なるからと考えられており、糖鎖は細胞間のコミュニケーションシグナルの伝達、癌の転移、ウイルス感染など多様な働きを担っている(図2)。

例えば、癌細胞では正常細胞と異なる特殊な糖鎖構造を発現することがあり、疾患による糖鎖構造の変化をとらえることができれば、この糖鎖の変化を疾患バイオマーカーとして、癌の早期発見や治療効果の判定など診療に広く応用でき¹⁾、さらに癌細胞に特異的な糖鎖をターゲットとして新しい抗癌剤の開発など創薬に直結すると考えら

Surgery Frontier 17(2) : 83-87, 2010

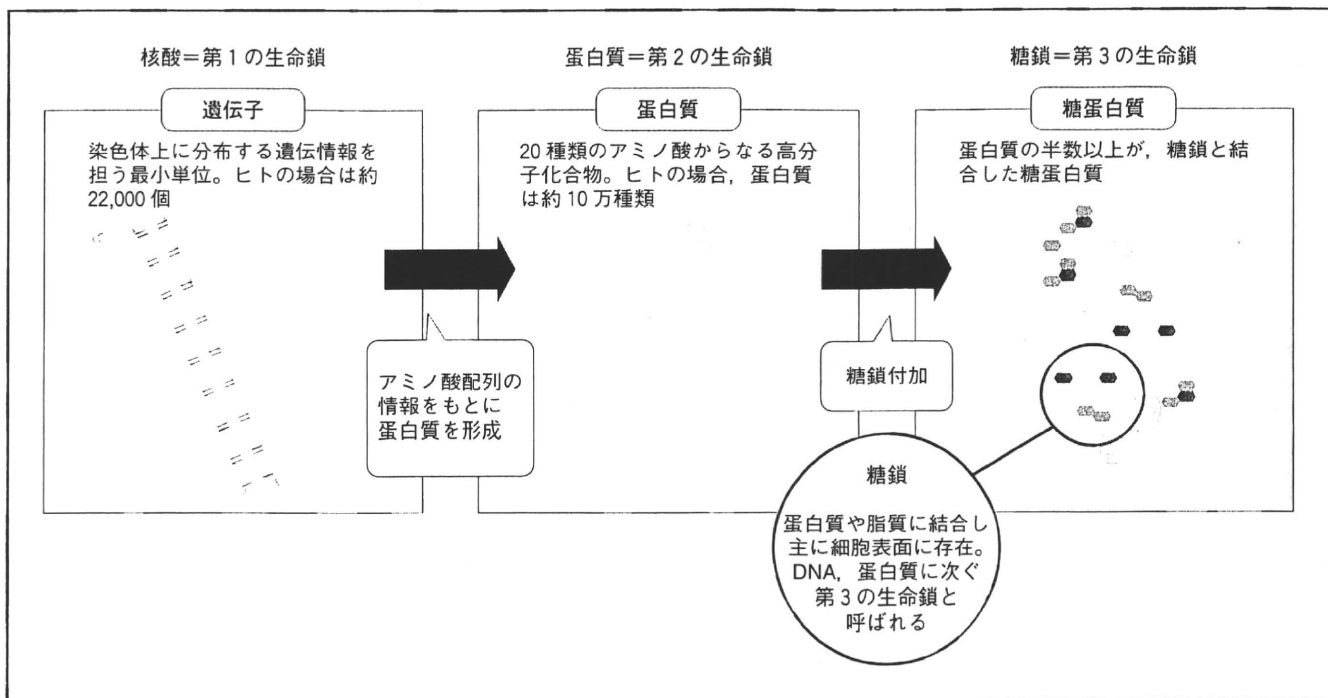


図1 遺伝子，蛋白質，糖鎖の関係

ゲノム（遺伝子）はヒトの体の設計図と考えてよい。このゲノムからメッセンジャーRNAを介して産生される蛋白質は多くのものが未熟である。蛋白質のうち約50%以上に糖鎖が付加し、蛋白質が翻訳された後に修飾を受ける翻訳後修飾と呼ばれている。すなわち、糖鎖のひげがついて成熟蛋白質になり、機能的に働くようになる。

（文献7より改変して引用）

れる。また抗体医薬のように、抗体に付加している糖鎖によって、その薬の作用メカニズムを制御し、薬効を飛躍的に向上させることも知られており（ポテリジェント抗体）（図3）²⁾³⁾、体外で蛋白質などを人工的に生合成し、さらに機能向上につながる糖鎖を人工的に合成、修飾することで高機能化蛋白質（分子）を創製することは現在の技術で可能であり、新薬開発への大きな武器になると期待できる。

レクチンマイクロアレイを用いた糖鎖プロファイリング

糖鎖は実際の医療現場において診断技術、治療効果を向上させるさまざまな方面での応用が期待できる。したがって、蛋白質に付加した糖鎖の中で、癌化や発生など生物機能と密接にリンクした「機能糖鎖」を探し出すことが重要になる。そのためには糖鎖構造を迅速、簡便に、かつ高精度に解析する必要がある。しかしながら、糖鎖は一筆

書きできる核酸や蛋白質に比べ格段に複雑な構造をもち、ゲノム配列が判明しても蛋白質に結合している糖鎖の構造まで予測することは不可能であり、糖鎖構造の決定には直接解析が必要である。近年、糖鎖の構造解析の重要性が認識され、構造解析技術の開発競争が世界中で激化している。このような状況の中で、わが国では独立行政法人産業技術総合研究所の糖鎖構造解析チームが、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の補助を受け、糖鎖プロファイリングという手技を用い糖鎖構造を

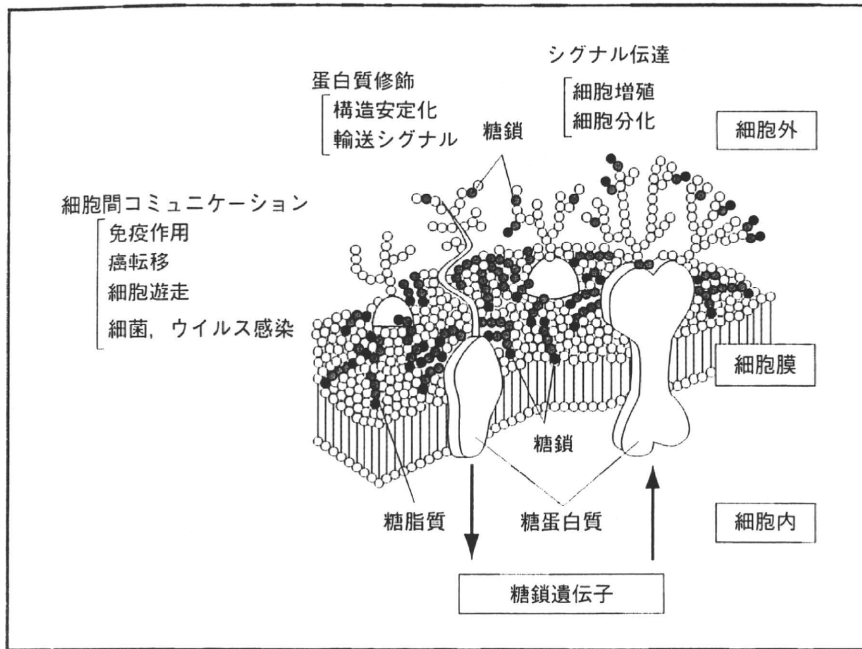


図2 糖鎖の役割

糖鎖は糖蛋白質, 糖脂質, プロテオグリカンとして細胞膜に埋め込まれ, 細胞間コミュニケーションのシグナル伝達を担ったり, 癌の転移にかかわったり多様な生物学的作用を行っている。
(文献8より改変して引用)

解析することに成功した。糖鎖プロファイリングとは、糖鎖構造を完全に解析するのではなく、糖鎖の部分的な特徴、すなわち生物学的に意義のある糖鎖の部分構造が分析対象の糖鎖に存在するかどうかを網羅的に解析し、糖鎖の全体像を把握する新しいコンセプトの手法である。

「レクチン」とは糖鎖に親和性をもつ蛋白質の総称で、ヒトからウイルスまで生物界に広く分布している。レクチンマイクロアレイは、糖鎖の部分構造を認識するレクチンを約40種程度基板に固定し、分析対象の糖鎖と結合するかどうかを一斉に解析して、その情報をもとに糖鎖構造を推定するものである。しかし、糖鎖とレクチンとの間の結合力は弱いため(抗原-抗体反応の100~10,000分の1程度の相互作用)、DNAアレイや抗体アレイで通常、行われているアレイ上で結合反応後の洗浄操作を行うと、糖鎖-レクチン間の結合がはがれてしまう。そこでレクチンマイクロアレイのスキナー(糖鎖プロファイリングスキナー)では、基板界面から数百nmほど浸み出す「エバネッセント波励起蛍光」を採用し、結合反応後の洗浄操作を行わなくともスライドガラスに固定化されたレクチンと結合している蛍光標識糖鎖の蛍光だけを正確に検出できる能力をもっている。現在では、10ピコグラムの蛋白質上の糖鎖まで検出できる感度をもったスキナーが開発されている。レクチンマイクロアレイでは、糖鎖プロファイリングスキナーで得られた結合パターンを、ア

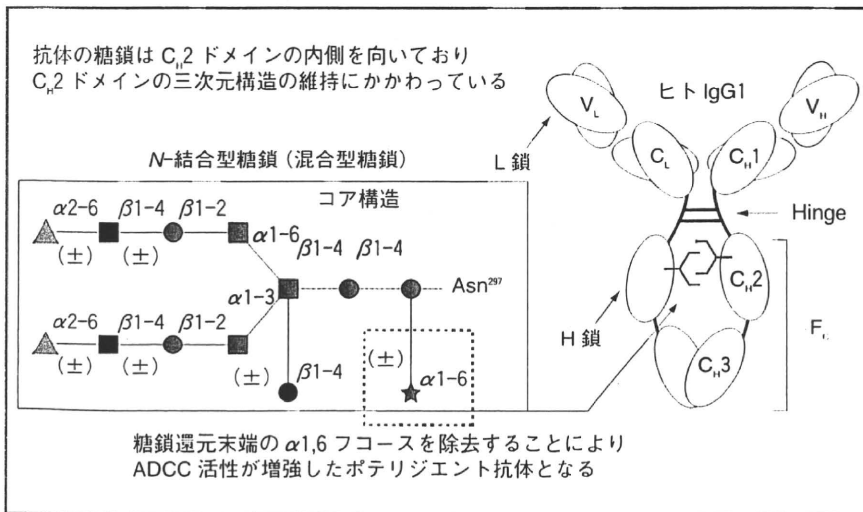


図3 ヒト IgG に結合している基本糖鎖構造とポテリジェント抗体

●: N-アセチルグルコサミン (GlcNAc), ■: マンノース, ★: フコース, ●: バイセクティング GlcNAc, ■: ガラクトース, ▲: シアル酸

(文献9より改変して引用)

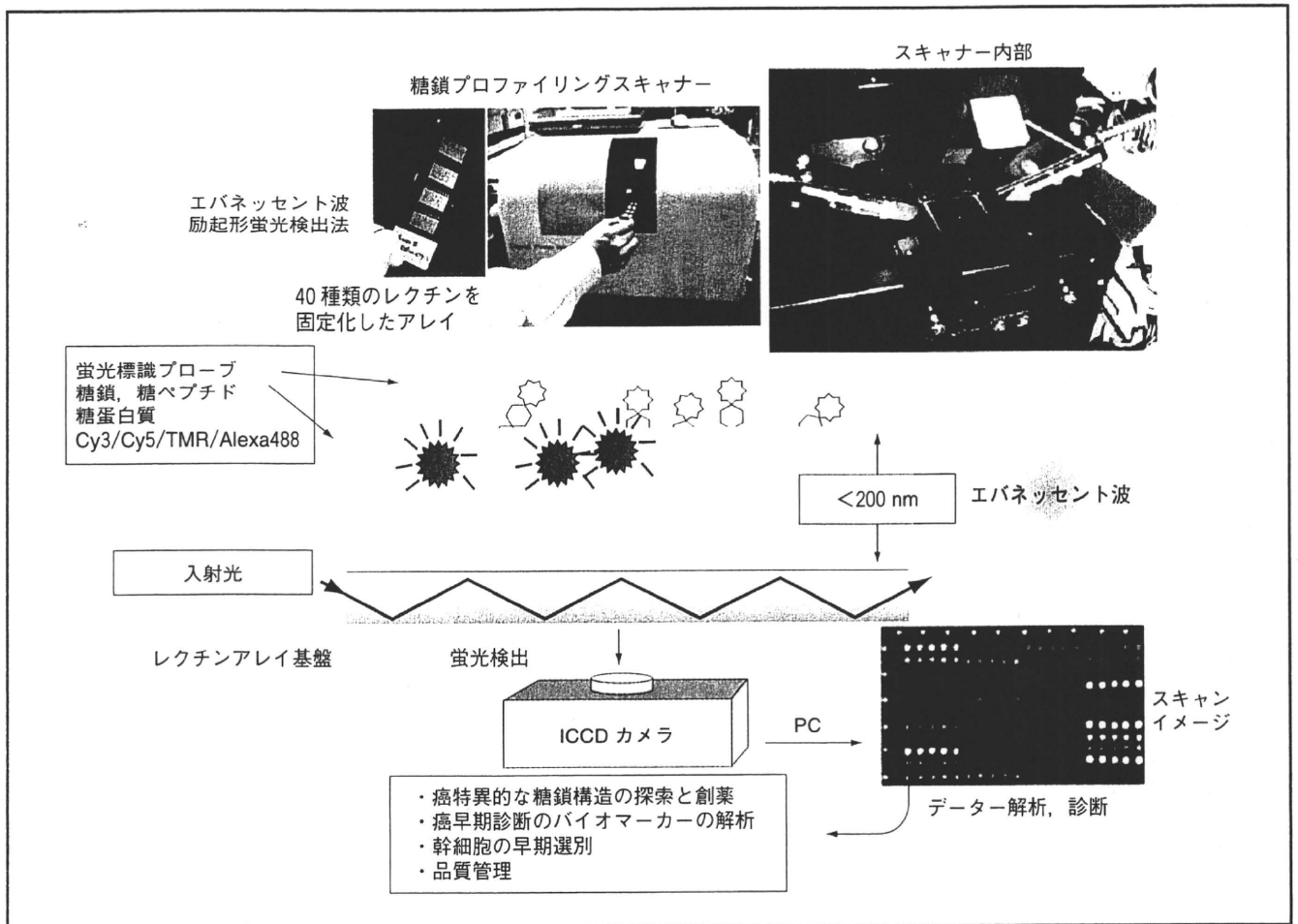


図4 レクチンマイクロアレイの実際

レクチンマイクロアレイは、蛋白質や細胞表層に存在する糖鎖の構造情報を、特異性に異なる複数のレクチンが対象糖鎖に結合するかどうかのシグナルパターンで表現する。

(文献7より改変して引用)

レイに固定化した40種のレクチンの糖親和性に関する詳細なデータベースを用いて解析することで、どのような糖鎖構造であるかを予測できる(図4)⁴⁾⁵⁾。

レクチンマイクロアレイの臨床応用

糖鎖プロファイリングスキャナーを用いたレクチンマイクロアレイでは、糖鎖構造全体を完全決定しないことが特徴である。このため糖鎖構造の特徴

抽出を高速に解析でき、多数の検体も処理できる。糖鎖構造は細胞の種類、状態によって異なることが知られており、未分化細胞である「幹細胞」や癌の転移、再発の中核を担うとされる「癌幹細胞」に修飾された糖鎖も例外ではない。すなわち分化の方向、分化度、さらには悪性度によって糖鎖構造は変化する。今回、紹介したレクチン

マイクロアレイを用いることで、例えば移植する前の幹細胞の分化度を判別し、貴重な幹細胞の品質を検定する幹細胞判別システムに応用できると考えられる⁶⁾。また、癌の診断においては、微小な生検材料から効率よく蛋白質を抽出し、アレイによる解析を活用することで癌化に伴う糖鎖の変化、癌の悪性度の検出にも応用できる。以上のように、レクチンマイクロアレイは創薬だけでなく糖鎖バイオマーカーの探索さらには移植・再生医療の現場において有用なツールとなることは明らかである。

文 献

- 1) Miyoshi E, Nakano M : Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer : detailed analyses of oligosaccharide structures. *Proteomics* 8 : 3257-3262, 2008
- 2) Natsume A, In M, Takamura H, et al : Engineered antibodies of IgG1/IgG3 mixed isotype with enhanced cytotoxic activities. *Cancer Res* 68 : 3863-3872, 2008
- 3) Satoh M, Iida S, Shitara K : Non-fucosylated therapeutic antibodies as next-generation therapeutic antibodies. *Expert Opin Biol Ther* 6 : 1161-1173, 2006
- 4) Kuno A, Uchiyama N, Koseki-Kuno S, et al : Evanescent-field fluorescence-assisted lectin microarray : a new strategy for glycan profiling. *Nat Methods* 2 : 851-856, 2005
- 5) Uchiyama N, Kuno A, Tateno H, et al : Optimization of evanescent-field fluorescence-assisted lectin microarray for high-sensitivity detection of monovalent oligosaccharides and glycoproteins. *Proteomics* 8 : 3042-3050, 2008
- 6) Tateno H, Uchiyama N, Kuno A, et al : A novel strategy for mammalian cell surface glycome profiling using lectin microarray. *Glycobiology* 17 : 1138-1146, 2007
- 7) 久野 敦 : レクチンマイクロアレイによる糖鎖プロファイリング技術. *産総研 TODAY* 8(11), 10-11, 2008
- 8) *Scientific American* 254(5), 44-53, 1986 (日経サイエンス, 1986年7月号)
- 9) Satoh M, Iida S, Shitara K : Non-fucosylated therapeutic antibodies as next-generation therapeutic antibodies. *Expert Opin Biol Ther* 6 : 1161-1173, 2006

1. 癌の転移機構

たきうち だいすけ ながの ひろあき もり まさき
瀧内大輔, 永野浩昭, 森 正樹
大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 消化器外科学

最近の動向

癌の研究は、癌細胞だけでなく癌間質細胞、さらには宿主の全身反応として、いわば癌という疾患を全身の病態として捉えるようになってきた。その中で、転移機構の研究については血管新生や上皮-間葉移行 (EMT), microRNA, 標的分子, 癌幹細胞の研究が加速度的に進歩したことで、転移の各段階でのメカニズムが次第に判明するとともに、臨床応用への可能性もみえてきた。その中でも癌の血管新生阻害療法においては、肝細胞癌に対する SHARP Trial など各種癌における分子標的療法の有効性が示され始めている。しかし他方、これらの治療によって癌の悪性度が増加し、転移が誘発されるという報告もあり、未だ研究課題は残されている。これからのさらなる研究が期待される。

転移を促す因子

癌の診断・治療における転移機構の解明と制御は最大の課題である。癌組織は癌細胞と癌間質から構成され、その両者が作用することで増殖、進展、さらには転移が引き起こされる。転移機構の研究は当初、癌細胞に焦点が絞られていたが、癌間質細胞を含め宿主の全身反応として、その疾患を捉えることで大きな展開をみせている。

癌自体の因子としては、接着因子や転移関連遺伝子、EMT などの研究が進められている。また間質・宿主因子としては、血管新生、間質細胞より分泌されるシグナル物質、低酸素状態、骨髄由来間葉系細胞など様々な因子があり、これらの因子は複合的に作用する。したがって、癌の転移機構を単一現象ととらえるには限界があり、全体像を理解する必要がある。

さらに、転移巣の癌間質には転移臓器のみならず骨髄由来の造血系前駆細胞も存在する¹⁾ことや、遊離癌細胞の研究の結果、早期の段階から癌細胞が原発巣を離れて存在することが判明し²⁾、現在の癌転移の機構は、前段階として転移先臓器に骨髄由来細胞などによる受け皿が形成されたうえで、癌細胞が EMT により遊走能を獲得し、周囲の細胞外基質を再構築し、新生血管を介して転移巣に移行、次第に周囲環境を整え増大していくと考えられている³⁾。

- 1) Chiba H, Ishii G, Ochiai A et al : CD105-positive cells in pulmonary arterial blood of adult human lung cancer patients include mesenchymal progenitors. *Stem Cells* 26 (10) : 2523-2530, 2008
- 2) Mimori K, Fukagawa T, Mori M et al : A large-scale study of MT1-MMP as a marker for isolated tumor cells in peripheral blood and bone marrow in gastric cancer cases. *Ann Surg Oncol* 15 (10) : 2934-2942, 2008
- 3) Geiger TR, Peeper DS et al : Metastasis mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 1796 (2) : 293-308, 2009

一方、癌における階層構造の基盤となる癌幹細胞という存在も報告されている。癌幹細胞は抗癌剤や放射線耐性を有し、癌の再発に直結する細胞であると考えられていたが、高い転移能を有することも判明してきた。本稿においては、これらの癌転移機構の中で microRNA を含め、いくつかの機構について概説する。

癌の転移と腫瘍血管、血管新生

癌の血行性転移は、癌細胞の腫瘍血管への接着、浸潤、血管腔への遊離、さらには標的臓器の末梢血管への着床と血管外への浸潤、という様々な過程を経て成立する。癌にとって腫瘍血管は単なる栄養分や酸素の供給路ではなく、転移が成立する過程の第一歩でもある。Folkman ら (Science, 1987) によれば、癌による血管新生の誘導は、低酸素環境における HIF-1 α (hypoxia-inducing factor: 低酸素誘導因子) の転写活性の亢進や炎症刺激に加え、VEGF (vascular endothelial growth factor: 血管内皮細胞増殖因子) 系や Angiopoietin-Tie1/2 (tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain: 受容体型チロシンキナーゼ) 系などの諸因子によって制御されている。

近年、種々の分子標的薬が開発されて臨床応用されるようになった。その中でも、Folkman らが提唱した癌の血管新生阻害療法においては、bevacizumab (アバスタチン) や sorafenib (ネクサバル), sunitinib (スーテント) といった阻害薬が臨床応用された。最近では、肝細胞癌に対して sorafenib の有効性が示された⁴⁾。Sorafenib は VEGF の中和抗体で、VEGF/VEGFR2 のチロシンキナーゼ活性経路を阻害することにより腫瘍血管の形成を阻害し抗腫瘍効果を発揮する。Sorafenib を使用した群は進行肝細胞癌患者 602 例を対象にした第 3 相臨床試験 (SHARP Trial) によりプラセボ群に対して有意な生存期間の延長を示した。

大腸癌では、従来の FOLFOX 法に加え bevacizumab を併用するなど、これら VEGF/VEGFR2 阻害薬や血管新生系の multi-target kinase 阻害薬の抗腫瘍効果と短期の生存率の向上が報告されている。しかし一方で、これらの薬剤による癌の悪性度の増加や転移の誘発が報告されるようになった^{5,6)}。その原因として、腫瘍血管の消失による組織内の低酸素状態の誘導と関連遺伝子の発現や、こういった阻害薬が腫瘍内の脆弱な血管にしか作用しない点が指摘されている。

これらの結果より、抗血管新生療法は単に血管新生因子を制御するだけでは不十分であるというパラダイムシフトが生じている⁷⁾。腫瘍血管では血管新生促進因子が過剰状態で抑制因子が欠如するため、平滑筋細胞などを伴わない血管が無秩序に構築され、抗癌剤の組織内への浸透が不十分である可能性がある。そこでまず、血管新生抑制因子を投与して血管構造を正常化させようという抗

4) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359 (4) : 378-387, 2008

5) Bo Qu, Long Guo, Yi Lv et al. Antiangiogenesis therapy might have unintended effect of promoting metastasis by increasing an altered circulatory system. *Med Hypotheses* 2009

6) Páez-Ribes M, Allen E, Hudock J et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased invasion and distant metastasis. *Cell* 15 (3) : 220-231, 2009

7) Satoh N, Yamada Y, Takakura N et al. Angiopoietin-1 alters tumor growth by stabilizing blood vessels or by promoting angiogenesis. *Cancer Sci* 99 (12) : 2379-2386, 2008

剤を投与し、腫瘍細胞を死滅させた後に血管新生抑制因子を投与して血管の退縮を完全に誘導する。この腫瘍血管の正常化という概念は腫瘍増殖につながることも懸念されるが、新しい腫瘍血管制御の治療手段として注目される。

癌の転移と骨髄由来幹細胞

癌細胞が転移巣を形成するためには標的臓器に接着し、定着・増殖する必要がある。転移標的臓器については原発腫瘍による特異性があると考えられていたが、その機構は明らかにされていなかった。

近年、癌が転移する際に、早期の段階から癌細胞の受け皿となり転移を誘導する機構が存在することが知られてきた。この受け皿は幹細胞のニッチシステムをなぞらせ、前転移性ニッチ (pre-metastatic niche) とよばれ、この形成に骨髄由来幹細胞が関与していることも明らかになってきた。Kaplanらは、骨髄内の VEGFR1 (VEGF receptor 1) を発現する造血系前駆細胞が癌特異的な前転移性部位に移動し、細胞塊を形成することを明らかにして pre-metastatic niche の概念を提唱した (Nature, 2005)。この VEGFR1 陽性造血系前駆細胞は、fibronectin (細胞外マトリックスにある細胞接着分子) の受容体である VLA-4 (very Late Antigen-4; 細胞表面蛋白質の一つであるインテグリンの二量体) も発現しており、癌細胞からの刺激によって premetastatic sites にある線維芽細胞の fibronectin 発現が亢進し、集結した VEGFR1 陽性造血系前駆細胞と線維芽細胞が結合することで、pre-metastatic niche を形成すると考えられている。

また LOX (lysyl oxidase) は HIF-1 によって発現が上昇する酸化酵素で、高発現している癌患者は無遠隔転移生存率および全生存率が低下すると Erlerらが報告している (Nature, 2006) が、この LOX の pre-metastatic niche における機能が判明した⁸⁾。すなわち LOX は premetastatic sites において基底膜の collagen IV と架橋を形成するとともに、CD11b 陽性骨髄細胞を動員し、LOX と架橋形成した collagen IV に接着させて MMP (matrix metalloproteinase) を産生することで、骨髄由来細胞や癌細胞を premetastatic sites に呼び寄せる。このことは、LOX は転移と生存率のマーカーになりうるとの報告⁹⁾と関与しているのかもしれない。

さらに pre-metastatic niche の形成を阻害する薬剤の研究も報告されている¹⁰⁾。TSU68 は VEGFR2 や PDGFR- β (platelet-derived growth factor receptor), FGFR1 (fibroblast growth factor) を阻害する薬剤であるが、その転移抑制効果が結腸癌の肝転移モデルで示された。その機序は、転移成立前の肝臓において高発現する CXCL1 [Chemokine (C-X-C motif) ligand 1] や原発巣に高発現する CXCL2 を抑制することで、転移巣への好中球や IL-12p40 などの遊走を抑制し、pre-metastatic niche の形成を阻害することによるとされる。

8) Erler JT, Bennewith KL, Giaccia AJ et al : Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell* 15 (1) : 35-44, 2009

9) Le QT, Harris J, Ang KK et al : Validation of lysyl oxidase as a prognostic marker for metastasis and survival in head and neck squamous cell carcinoma : Radiation Therapy Oncology Group trial 90-03. *J Clin Oncol* 27 (26) : 4281-4286, 2009

10) Yamamoto M, Kikuchi H, Konno H et al : TSU68 prevents liver metastasis of colon cancer xenografts by modulating the premetastatic niche. *Cancer Res* 68 (23) : 9754-9762, 2008

▶ 浸潤・転移のメカニズム

EMT (Epithelial mesenchymal transition) とは、上皮細胞が間葉系様細胞に形態変化する現象であり、1982年にElizabeth Hayらが提唱した (J Cell Biol, 1982)。初期胚発生における原腸形成や器官形成時に認められる現象であり、癌細胞が浸潤・転移する際にもEMT様の現象を起こして細胞間接着が失われ、運動能を獲得するとされている。

上皮細胞の代表的な接着分子であるE-cadherinは癌細胞のEMT獲得に伴い発現が抑制され、SnailやSIP1 (smad1-interacting protein 1; ZEB2と同一遺伝子)、Twistなどの転写因子により調節される。なかでもSnailはE-cadherinのプロモーター上に直接結合して転写を抑制し、EMT誘導時にSnailの発現が増加することから、EMTを誘導する主な因子の一つと考えられている。Snailに関連する研究では、Snailの変異型 (Snail1-6SA, 8SA) を用いて大腸癌のEMTと抗癌剤耐性の関連を示した報告¹¹⁾や、浸潤・転移だけでなく免疫応答に対しても影響を及ぼすという報告¹²⁾もある。後者の報告では、Snailで誘導されたEMTが浸潤を増強するだけでなく、TSP1 (thrombospondin) の産生を介して樹状細胞の機能を阻害することで抗腫瘍免疫を抑制し、さらに制御性T cellを誘導することで免疫応答を抑制していることが解明された。このことは、Snail関連因子の阻害は、癌の転移と免疫抑制を同時に抑制する可能性を示す。プロテアソーム阻害薬であるNPI-0052がSnailの発現を抑制し、RKIP (Raf kinase inhibitor protein) を誘導して転移を抑制するという報告もされている¹³⁾。

一方TGF- β (transforming growth factor-beta) もSnailの転写調節などに作用してEMTを誘導する重要な因子である。TGF- β は本来、強力な増殖抑制因子であり、癌の早期では細胞増殖を抑制するが、次第にその効果は減弱し、逆に癌細胞から産生されることでEMTを促進する。このTGF- β とEMTについては、乳癌などで高発現しているホメオ蛋白質Six1 (sine oculis-related homeobox 1 homolog) が乳癌細胞からのTGF- β の発現を促進し、EMTを介した転移を誘導することが判明した¹⁴⁾。さらにこのSix1は幹細胞や前駆細胞を増加させ、その発癌にも関与すると報告されている¹⁵⁾。

▶ microRNA (miR) とは

microRNA (miR) とは、21~22塩基対の小RNA分子である。mRNAはDNAからの遺伝情報を蛋白質に翻訳する (central dogma) が、miRは蛋白質を翻訳せず (non-coding RNA)、標的遺伝子のmRNAに結合することでその遺伝子の発現を抑制する。また各々が100以上の標的遺伝子をもつことも特徴の一つである。Wightmanらによって線虫で初めて報告され (Cell, 1993)、当

- 11) Hoshino H, Mori M, Ishii H et al : Epithelial mesenchymal transition with expression of SNAIL-induced chemoresistance in colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 390 (3) : 1061-1065, 2009
- 12) Kudo-Saito C, Shirako H, Kawakami Y et al : Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail induced EMT of cancer cells. *Cancer Cell* 15 (3) : 195-206, 2009
- 13) Baritaki S, Chapman A, Bonavida B et al : Inhibition of epithelial to mesenchymal transition in metastatic prostate cancer cells by the novel proteasome inhibitor, NPI-0052 : pivotal roles of Snail repression and RKIP induction. *Oncogene* 28 (10) : 3573-3585, 2009
- 14) Micalizzi DS, Christensen KL, Ford HL et al : The Six1 homeoprotein induces human mammary carcinoma cells to undergo epithelial-mesenchymal transition and metastasis in mice through increasing TGF-beta signaling. *J Clin Invest* 119 (9) : 2678-2690, 2009
- 15) McCoy EL, Iwanaga R, Ford HL et al : Six1 expands the mouse mammary epithelial stem/progenitor cell pool and induces mammary tumors that undergo epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 119 (9) : 2663-2677, 2009

初は stRNA (small temporal RNA) とよばれていたが、2001年に Ruvkun らが現在の名前を提唱した (Science, 2001)。癌関連の報告は 2006 年以降に多くなり、miR Base (マンチェスター大学の生命科学教室 <http://www.mirbase.org/>) には 10883 種類 (ヒト: 721 種類) の miR が登録されている (ver.14 2009 年 9 月)。

miR に関する研究は、転移や発癌の解明、診断 (スクリーニング等に用いる腫瘍マーカーの同定)、再発や治療効果および予後の予測、治療の 4 点に大別されるが、現時点では治療など臨床応用には至っていない。

癌転移との関係については、先行する乳癌研究により解明されてきた。例えば、転移を促進する miR として知られていた miR-373, miR-520c は、多くの癌細胞で高発現しているヒアルロン酸受容体 CD44 を標的としており、その発現を促すことで癌細胞と ECM (extracellular matrix) との相互作用を介して転移を促進する¹⁶⁾。各種癌で高発現している miR-21 は、細胞骨格を構成する TPM1 (tropomyosin 1; 癌抑制遺伝子) の発現を抑制することで癌細胞の運動性を促進し、PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome 10; 癌抑制遺伝子) を介して、あるいは MMP inhibitors を直接抑制することで ECM に作用して転移を促進するのみならず、癌抑制遺伝子である Pcdcd4 を抑制することでも浸潤、転移を促進する¹⁷⁾。miR-200 ファミリーは E-cadherin を調節する ZEB1, ZEB2 をターゲットとし、EMT に関連することが知られているが、転移しやすい肺癌細胞では miR-200 の発現は抑制されており、miR-200 を強制発現させることで癌細胞は上皮内に留まり EMT が抑制され、浸潤、転移能を失うことを示すとも報告されている¹⁸⁾。

バイオマーカーとしての研究も近年、加速度的に進んでいる。乳癌においては、miR-126 と miR-335 を乳癌細胞株に導入することで肺や骨への転移が抑制されることが *in vivo* で示され、これらの miR の発現と無転移生存との相関も指摘されており、乳癌患者の予後の層別化への応用が検討されている¹⁹⁾。

一方、消化器癌については、miR-21, miR-210, miR-155, miR-196a が隣癌との関連を認め、miR-155 がバイオマーカー候補に同定された。また病状の進行に伴い、miR-196a の発現が増加することが示された。さらに、これら 4 つの miR の遺伝子パネルによる診断の感度は 64%、特異度は 89%であった²⁰⁾。

肝細胞癌については、再発、予後に関連する miR-338 をはじめとした 20 の miR についての報告を皮切りに²¹⁾、miR-122 は肝内転移を抑制する²²⁾などの報告が相次いだ。本邦からも、miR-500 が血清中の肝細胞癌のマーカー候補として報告されている²³⁾。

大腸癌では、miR-145 が転移を抑制するという報告の中で、発癌、進行に従って miR-133a が減少し、miR-224 が上昇するなど発現の変化についても示されている²⁴⁾。血清中の miR を健常人と比較した報告では、大腸癌患者の血清で

- 16) Huang Q, Gumireddy K, Agami R et al : The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis. *Nat Cell Biol.* 10 (2) : 202-210, 2008
- 17) Asangani IA, Rasheed SA, Allgayer H et al : MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pcdcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene* 27 (15) : 2128-2136, 2008
- 18) Gibbons DL, Lin W, Kurie JM et al : Contextual extracellular cues promote tumor cell EMT and metastasis by regulating miR-200 family expression. *Genes Dev* 23 (18) : 2140-2151, 2009
- 19) Tavazoie SF et al : Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 451 : 147-152, 2008
- 20) Wang J, Chen J, Sen S et al : MicroRNAs in plasma of pancreatic ductal adenocarcinoma patients as novel blood based biomarkers of disease. *Cancer Prevention Research* 2009
- 21) Budhu A, Jia HL, Wang XW et al : Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 47 : 897-907, 2008
- 22) Tsai WC, Hsu PW, Tsou AP et al : MicroRNA-122, a tumor suppressor microRNA that regulates intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 49 (5) : 1571-1582, 2009
- 23) Yamamoto Y, Kosaka N, Ochiya T et al : MicroRNA-500 as a potential diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Biomarkers* 14 (7) : 529-538, 2009
- 24) Arndt GM, Dossey L, Raponi M et al : Characterization of global microRNA expression reveals oncogenic potential of miR-145 in metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 20 : 9 : 374, 2009

69 の miR が有意差をもって同定され、そのうち 55 の miR については肺癌患者と共通であった²⁵⁾。

癌の発生と癌幹細胞

癌幹細胞 (CSC : cancer stem cell) の起源についてはまだ解明されていないが、自己複製能、造腫瘍能、薬剤耐性能を有し、その多くが G0 期に存在していると報告されている。CSC の研究は、今までその特徴や各種癌での同定とともに治療抵抗性の研究も多く、ROS (活性酸素種) との関連においては、ABC トランスポーターによる薬剤耐性能に加えて scavenger 経路の発現上昇により ROS を低濃度に抑えることで、放射線耐性能も備えていることが判明した²⁶⁾。

近年になり、癌幹細胞と転移との関連についての研究も進められ、ヒト乳癌の CSC である CD24⁻CD44⁺CXCR4⁺細胞が骨転移を形成した²⁷⁾と報告された。また転移性乳癌患者の血液を解析したところ、血液内には stem cell マーカーや EMT マーカー陽性の癌細胞がかなり存在していることが判明し²⁸⁾、癌幹細胞も転移に影響している可能性が極めて高い。

- 25) Chen X, Ba Y, Zhang CY et al : Characterization of microRNAs in serum : a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 18 (10) : 997-1006, 2008
- 26) Diehn M, Cho RW, Clarke MF et al : Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. *Nature* 458 (7239) : 780-783, 2009
- 27) Ling LJ, Wang S, Wang F et al : A novel mouse model of human breast cancer stem-like cells with high CD44⁺CD24⁻ lower phenotype metastasis to human bone. *Chin Med J (Engl)* 121 (20) : 1980-1986, 2008
- 28) Aktas B, Tewes M, Kasimir-Bauer S et al : Stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers are frequently overexpressed in circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 11 (4) : R46, 2009

特集：肝胆膵領域における最新の画像診断

8. 最新の膵・胆道癌リンパ節転移診断

池本哲也	島田光生	宇都宮 徹
居村 暁	森根裕二	森 大樹
花岡 潤	金本真美	三宅秀則

臨床雑誌「外科」第73巻 第2号〔2011年2月〕別冊

南 江 堂

8. 最新の膵・胆道癌リンパ節転移診断*

池本 哲也
居村 暁
花岡 潤島田 光生
森根 裕二
金本 真美宇都宮 徹
森 大樹
三宅 秀則**

【要旨】胆道癌における画像診断の最近の進歩に伴い、各種モダリティを組み合わせることにより腫瘍の質的診断が可能になってきた。術前に膵・胆道癌のリンパ節転移診断を正確に行うことは術式決定、根治性にとってきわめて重要である。Multidetector-row CT (MDCT)を用いたリンパ節診断、MRI拡散強調画像 (DWI-MRI)、apparent diffusion coefficient (ADC) 値を用いた診断、およびPET-CTなどについて俯瞰し、その後に当科における新たな診断基準について述べる。

はじめに

膵・胆道癌における画像診断の最近の進歩はめざましく、各種モダリティ〔ダイナミックCT、PET-CTおよびMRI、殊にMR胆管膵管造影 (MRCP)〕を組み合わせることにより、腫瘍径2 cm以下のT1膵癌であっても、かなりの正確性をもって腫瘍の存在診断および腫瘍の質的診断が可能になってきた。膵・胆道癌は根治をめざすなら、肉眼的遺残のない手術療法が第一選択であることはすでに種々の文献に示されたとおりであり^{1,2)}、同時にリンパ節転移によりその根治性および予後が左右されることも諸家の報告に示されている (図1)。したがって、術前に膵・胆道癌のリンパ節転移診断を正確に行うことは、術式決定を行い根治性を追求する点においても、病状およ

び予後を患者およびその家族に説明し、治療方針を決定するという点においてもきわめて重要であると考えられる。

各種悪性腫瘍におけるリンパ節転移画像診断は汎用される各種モダリティ〔multidetector-row CT (MDCT)、MRI、超音波〕によって行われることが一般的である。最新の膵・胆管癌に対する各モダリティの特徴を以下に述べ、さらにその問題点を示し、その後に当科における新たな取り組みについて述べる。

I. 各モダリティの特徴

1. MDCT (dynamic study)

一般的に膵癌はdynamic studyにおいて正常膵実質の造影効果に比べてhypovascular massとして描出されるが、これは通常型膵癌が乏血性腫瘍であることに基づく。一方、胆道癌は多彩な造影パターンを示し、肝外胆管癌の場合はhypervascular mass (もしくは造影効果を伴う胆管壁の肥厚)として描出されることが多い。しかしながら、肝内型胆管癌では腺癌としての性格を示し、典型的にはリング状の造影効果をもつやや乏血性の腫瘍として描出され、腺癌の転移との鑑別に苦

キーワード：リンパ節転移診断、膵癌、胆道癌、multidetector-row CT、徳島基準

* Insight of diagnosis for lymphnodes metastasis in pancreatic and biliary duct cancer

** T. Ikemoto, M. Shimada (教授), T. Utsunomiya (講師), S. Imura, Y. Morine, H. Mori, J. Hanaoka, M. Kanamoto, H. Miyake : 徳島大学外科.

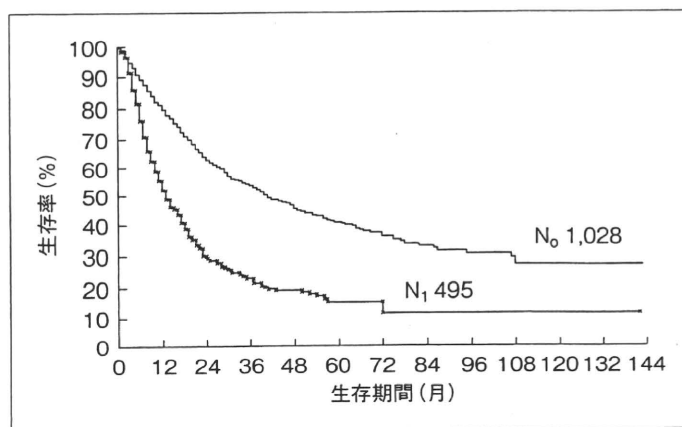


図1. リンパ節転移と予後(肝内胆管癌)〔第17回原発性肝癌調査報告・肝内胆管癌より引用〕

慮することも少なくない。このようなヴァラエティに富む造影パターンをもつため、これらの癌腫のリンパ節転移診断は容易でない。リンパ節転移のCTにおける診断基準は他部位の癌と類似しており、短径1 cm以上、形状が球形に近いもの、リング状濃染を示すものは転移という診断が可能である³⁾が、腫瘍随伴性脾炎を伴う脾癌例や腫瘍進展による閉塞性黄疸に対して内視鏡的逆行性胆道ドレナージチューブ(endoscopic retrograde biliary drainage tube: ERBD tube)もしくは経鼻的逆行性ドレナージチューブ(endoscopic nasogastric biliary drainage tube: ENBD tube)が挿入されている症例における腫大リンパ節では、炎症性に腫大し造影効果をもつのか、転移によって腫大し造影効果をもつのかの術前診断が困難であり、注意が必要である。さらに、CT上陽性としてとらえられるリンパ節は病理学的にほぼ完全にリンパ節が癌で置換されている場合に限られ、リンパ節の一部にのみ転移が存在しない場合は画像上補足が困難であると報告されている⁴⁾。こういった場合、以下に述べるPET-CTもしくはMRIによる診断結果から総合的に診断することが必要となる。

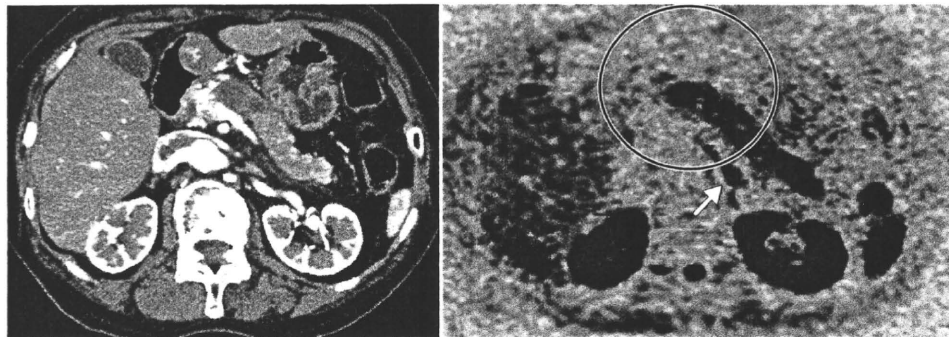
2. PET-CT

悪性度診断(良悪性の鑑別)および遠隔転移(リンパ節転移を含む)診断の目的にPET-CTを用いる。現在、当科では放射線科と共同で、脾癌において standardized uptake value (SUV)-maxと臨床病理学的因子との関連について解析し cut

off値を検討中であるが、一般にSUV-maxが高値であれば悪性度が高く、PET-CTでSUV-maxの高いリンパ節であれば転移を強く疑っている。しかしながら、上述したように炎症がある場合でも同様に18F-deoxyglucose (FDG)の取り込みが上昇したり、脾癌の場合に糖尿状態によって血糖値が異常であったりすると、診断的価値は下がる。この場合、後に述べるMRIによる診断を加え、さらに総合的に診断することが必要である。また、PET-CTはその空間分解能がやや低く、微小な病変の描出には向かない。このため、MDCTで指摘されたリンパ節転移が転移として検出できないこともあるため注意が必要である。また、PET-CTは、脾に関しては腫瘍形成性脾炎との判別目的もしくは病期診断、転移再発検索目的のみ保険診療として認められており、胆道癌については保険診療が適応されないといった制度上の問題点もあり、胆道癌についてはルーチンに行える検査ではないのが現状である。

3. MRI

通常のT1/T2強調画像に加え、拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)による評価はPET-CTにも匹敵すると報告され、さらに、DWIから得られるみかけの拡散係数である apparent diffusion coefficient (ADC)は拡散の早いものほど値が大きく、腫瘍の質的診断への応用も期待されている。DWIでは癌およびそのリンパ節転移は high intensity massとして描出される(図2)。しかしながら、炎症性腫瘍(たとえば



a. MDCT

b. DWI-MRI

図2. 膵癌(体部)リンパ節転移例

14p領域のリンパ節腫大はDWI-MRIでmain tumor(丸内)と同程度のhigh intensity spotとして指摘できる(矢印).

表1. MDCTにおける転移リンパ節診断精度の比較

癌種(年)	基準	sensitivity (%)	specificity (%)
頸部癌(1995)	短径>1 cm	50.0	97.9
頸部癌(2005)	長短径比<2	95 (accuracy)	記載なし
非小細胞癌(1991)	径>0.5 cm	52.0	69.0
肺癌(2006)	短径>1 cm	76.9	55.3
直腸癌(2004)	meta-analysis	55.0	74.0
膵癌(2004)	径>1 cm	25.8	75.0
膵・胆道癌(徳島基準)[2010]	径>8 mm	81.3	84.8
	長短径比<2		

膿瘍)なども同様に high intensity massとして描出される。そこでADCの検討を行うことで、同腫瘍がどのような細胞密度(水濃度に近いのか、また実質のようなsolidなものなのか)によって診断を行う。

4. 超音波検査

体外式および内視鏡的超音波検査(endoscopic ultrasonography : EUS)があるが、膵・胆道系のリンパ節診断に関して体外式超音波は胃や結腸があるため、空腹時に施行したとしても、もしくは脱気水を飲用させ胃を水で充満させたとしても精度・再現性に限界がある。その点EUSは腫大リンパ節の描出には有効であるが、存在診断は可能でもやはり質的診断は困難である。

II. 自験例での検討

以上に述べてきたように、膵・胆道癌のリンパ

節転移診断は単一のモダリティでは困難であるが、複合的に用いることでその正確性を高めることが可能であると考えられる。そこで、われわれは胆道癌のMDCTによる転移リンパ節の診断基準の確立とともにDWI-MRI併用の有用性について検討した。対象として当科で手術された胆道癌患者を用い、術前にMDCT、シングルショット・エコープラナー法を用いたDWI-MRIを撮像し、術後の病理組織と比較してリンパ節転移診断の正診性を検討した。

1. MDCTによる検討

MDCT転移リンパ節診断の正診性を receiver operating characteristic (ROC) 曲線で比較すると、リンパ節の長径がもっとも有意に正診性が高かった〔長径 area under the curve (AUC) : 0.903, 造影効果の有無 AUC : 0.638, 長短径比 AUC : 0.468, 図3a〕。長径の cut off値を9 mm

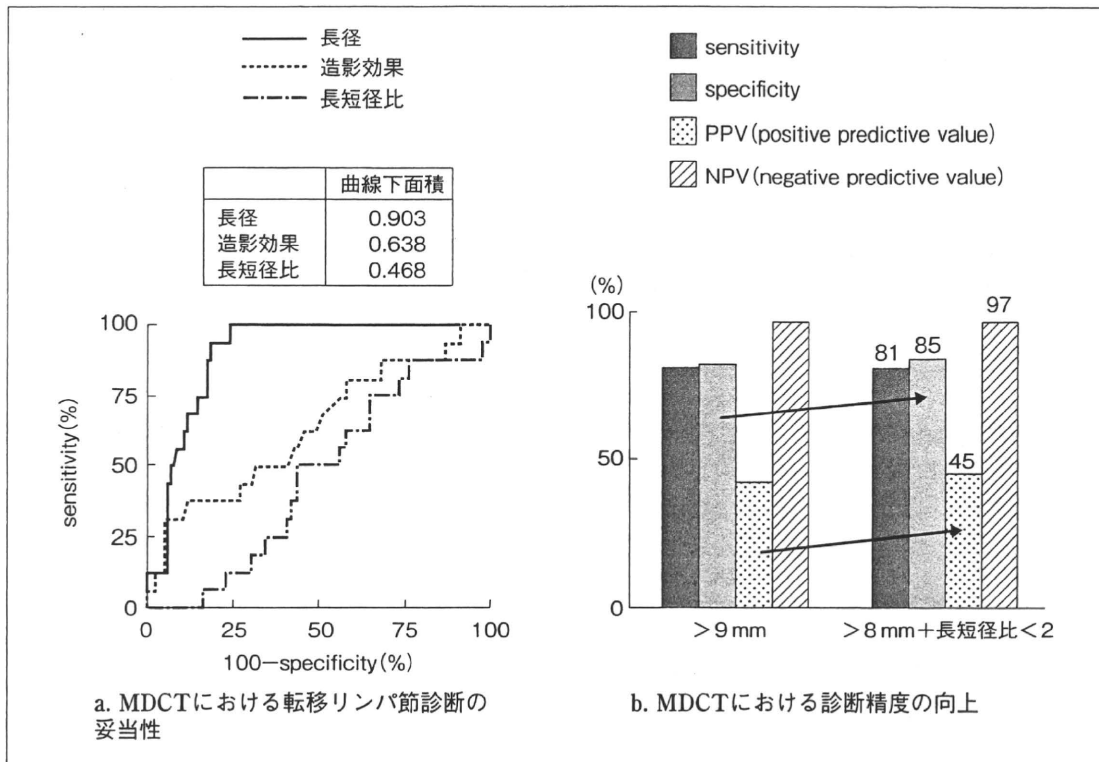


図3. ROC曲線

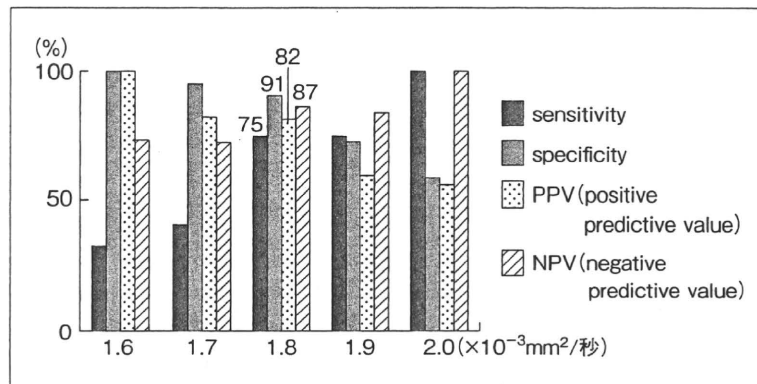


図4. DWI-MRI (ADC値) における診断精度

に設定すると sensitivity (感度), specificity (特異度), positive predictive value (PPV) はそれぞれ 81%, 83%, 42% であったが, 長径 + 長短径比により 81%, 85%, 45% ともっとも正診率が高くなった (図 3b). 胆道癌におけるリンパ節転移診断において MDCT では 8 mm 以上, 長短径比 2 以下を陽性にするべきと考えられた (表 1). これをわれわれは胆道癌における転移陽性リンパ

節の「徳島基準」としてすでに報告している (第 21 回日本肝胆膵外科学会, 2009 年).

2. MRI

DWI-MRI では 18 例中 15 例において主腫瘍が陽性であり, MDCT で同定できた 106 リンパ節 (15 例) 中, 32 リンパ節が同定可能であった (転移リンパ節はすべて同定可能). ROC 曲線における AUC は 0.890 であった. また転移陽性リンパ節に