

画像が診断の一つのトレンドとなっている。光音響画像は、前述のように従来の超音波イメージングに対応した深さで機能画像を提供可能なモダリティであり、どちらも超音波を検出する。そのため超音波イメージングと光音響画像の検出器を兼用することが可能あり、対象物に対して検出器の位置関係を変えることなく、容易に同一断面の、形態画像と機能画像を取得することができる。この観点からも、超音波技術と光音響技術はフュージョン画像の構築に適したモダリティであると言える。

本研究では、検査室、手術室に持ち運び、いずれも現行の検査や手術に負担のない短時間で出来ることを確認した。泌尿器科応用として前立腺癌の診断と治療のために経直腸的プローブを世界に先駆けて開発し、その有用性が示された。

今後の健康長寿社会に向けて患者に優しい医療技術としての光音響画像診断装置を実現したい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishihara M, Tsujita K, Horiguchi A, Irisawa K, Komatsu T, Ayaori M, Hirasawa T, Kasamatsu T, Hirota K, Tsuda H, Ikwaki K, Asano T. “Development of photoacoustic imaging technology overlaid on ultrasound imaging and its clinical application”. Proceedings of SPIE, 2015.03. [Epub ahead of print]
- 2) Hirasawa T, Okawa S, Kamiya M, Urano Y, Ishihara M. “Photoacoustic imaging of small organic molecule-based photoacoustic probe in subcutaneous tumor using P(VDF-TrFE) acoustic sensor”. Proceedings of SPIE, 2015.03. [Epub ahead of print]
- 3) Okawa S, Hirasawa T, Kushibiki T, Ishihara M, “Influence of the light propagation models on a linearized photoacoustic image reconstruction of the light absorption coefficient”. Proceedings of SPIE, 2015.03. [Epub ahead of print]
- 4) Okawa S, Hirasawa T, Kushibiki T, Ishihara M, “Image reconstruction of the absorption coefficients with l_1 -norm minimization from photoacoustic measurements”. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 5(1), p.78-85, 2015.02.
- 5) 石原美弥. “深部機能画像診断のための光音響画像化技術の有用性検証”. 平成 26 年度厚生労働科学研究事業研究成果発表会, p.109-123, 2015.02.
- 6) Ishihara M. “Development of photoacoustic imaging technology for clinical applications”. 11th Igakuken International Symposium on Advances in Biomedical Optical Imaging Program & Abstracts, p.23-24, 2015.02.
- 7) 石原美弥. “分光を利用した光音響イメージング”. 電気学会研究会資料 光・量子デバイス研究会, OQD-15-007, p.27-29, 2015.01.
- 8) バイオメディカル・オプティクス先端技術協同研究委員会編,石原美弥. “バイオメディカル・フォトンクス応用技術 2・2.3 光音響イメージング”. 電気学会技術報告, 第 1328 号, p.14-18, 2015.01.
- 9) 石原美弥. “光音響イメージングの臨床価値を図る”. 超音波 TECHNO, 26(6), p.21-24, 2014.12
- 10) 大川晋平, 平沢壮, 榎引俊宏, 石原美弥. “光音響計測による生体内光学特性値分布の定量的イメージング”. 日本レーザー医学会誌, 35(2), p.140-150, 2014.08.

2. 学会発表

国際学会

- 1) Ishihara M, Tsujita K, Horiguchi A, Irisawa K, Komatsu T, Ayaori M, Hirasawa T, Kasamatsu T, Hirota K, Tsuda H, Ikewaki K, Asano T. “Development of photoacoustic imaging technology overlaid on ultrasound imaging and its clinical application”. SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2015, SPIE Photonics West BiOS 2015 Technical Summaries, p.9323-91, 2015.02.
- 2) Hirasawa T, Okawa S, Kamiya M, Urano Y, Ishihara M. “Photoacoustic imaging of small organic molecule-based photoacoustic probe in subcutaneous tumor using P(VDF-TrFE) acoustic sensor”. SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2015, SPIE Photonics West BiOS 2015 Technical Summaries, p.9323-120, 2015.02.
- 3) Okawa S, Hirasawa T, Kushibiki T, Ishihara M. “Influence of the light propagation models on a linearized photoacoustic image reconstruction of the light absorption coefficient”. SPIE Photonics West Biomedical Optics, BiOS 2015, SPIE Photonics West BiOS 2015 Technical Summaries, p.9323-68, 2015.02.
- 4) Ishihara M. “State of the art photoacoustic measurements in biomedical application”. 14th Japanese-American Frontiers of Science (JAFoS) Symposium, 14th Japanese-American Frontiers of Science (JAFoS) Symposium Presentation Abstracts, p.40-46, 2014.12.

国内学会

- 5) 石原美弥. “深部機能画像診断のための光音響画像化技術の有用性検証”. 平成 26 年度厚生労働科学研究事業研究成果発表会, p.109-123,

2015.02.

- 6) 石原美弥, 辻田和宏, 堀口明男, 笠松直史, 広田和弘, 入澤寛, 津田均, 新本弘, 浅野友彦. “超音波画像に重畳でき、機能画像診断を可能にする光音響画像化技術の泌尿器科応用”. 日本超音波医学会第 41 回関西地方会学術集会, 日本超音波医学会第 41 回関西地方会学術集会, p.58-58, 2014.11.
- 7) 大谷直樹, 和田孝次郎, 長田秀夫, 上野英明, 戸村哲, 富山新太, 平沢壮, 石原美弥, 森健太郎. “安全確実に頸動脈内膜剥離術を完遂するための当院における手術戦略と治療成績”. 第 73 回日本脳神経外科学会総会, 2014.10.
- 8) 石原美弥. “【シンポジウム】生命科学研究における光音響イメージング技術”. 第 23 回日本バイオイメージング学会学術集会, バイオイメージング, 23(2), p.73-73, 2014.09.
- 9) 石原美弥, 平沢壮, 佐藤良太, 大川晋平, 寺西利治. “金ナノ粒子を用いた光音響信号増強に関する基礎的検討”. 第 2 回光超音波画像研究会, 第 2 回光超音波画像研究プログラム・抄録集, p.39-42, 2014.08.

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

なし

Ⅲ. 委託業務成果報告（業務項目）

前立腺癌診断における光音響画像化技術の有用性検証

研究分担者	堀口 明男	防衛医科大学校	泌尿器科学講座	講師
研究分担者	浅野 友彦	防衛医科大学校	泌尿器科学講座	教授
研究分担者	新本 弘	防衛医科大学校	放射線科学講座	准教授
研究分担者	辻田 和宏	富士フイルム株式会社 R&D 総括本部		研究員
		メディカルシステム開発センター		

要旨

光音響イメージングは超音波断層法と同様の手法で、造影剤を使用することなく高コントラストに微小血管内のヘモグロビンの画像化が可能なモダリティであり、次世代の画像診断技術として活発な研究が進んでいる。本格的な高齢化社会の到来により、患者数の大幅な増加が予想される前立腺癌の診療への臨床応用をめざし、我々は世界初となるオリジナルの経直腸用プローブを有する光音響画像プロト機を構築し、前立腺周囲の微小血管ネットワークをランドマークとした神経血管束の同定を実証した実績を持つ。同時に、前立腺組織内の微小血管像も描出可能であったことから、前立腺癌の局在診断における有効性が示唆された。経直腸的超音波断層法は、前立腺癌の診断、治療のガイドに頻用されるが、技術付加による精度の向上が望まれている。本研究では、非侵襲かつ即時性を失わずに撮像可能な光音響画像を前立腺組織内に適応し、前立腺癌に特徴的な光音響画像を探索した。

A. 研究目的

近年、人口の高齢化や生活スタイルの欧米化に伴う前立腺癌の増加が深刻な社会問題になりつつある。前立腺特異抗原(PSA)を用いたスクリーニングで前立腺癌が疑われた場合、生検による組織学的診断が不可欠である。生検時のガイドとして、経直腸的超音波断層法(transrectal ultrasonography:TRUS)が非侵襲性および即時性という利点から最も頻用されている。しかし、TRUSは原理上解像度が低いため、癌病巣を的確に画像化できているとは言い難い。結果的にサンプリングエラーによる癌の見逃しが頻発し、再生検を要する症例にしばしば遭遇する。診断精度を向上させるために、前立腺全体から満遍なくサンプルを採取せざるを得ないのが現状であるが、サンプル数の増加に伴う検査コストの増加、治療の必要がない小径、低悪性度癌(insignificant cancer)の過剰な検出、直腸出血や感染症などの重篤な合併症の増加は看過できない問題である。癌診断に有用な機能情報を取得できる技術を TRUS に追加して、治療を要する腫瘍径の大きな高悪性度癌

(significant cancer)を選択的に狙撃生検することが可能になるまで精度を向上できれば、不必要なサンプル採取が避けられ、検査の低コスト化、低侵襲化が期待できる。

超音波断層装置にレーザー光を付加した光音響イメージング技術は、光と超音波の長所を融合したハイブリッドモダリティで、放射線被曝のない新しい画像診断ツールとして着目されている。造影剤を使用することなく微細な血管網の画像化が可能な手法であるが、医療機器は世界で未だに開発されていない。我々はこれまでに、医療用光音響画像機器の実現に向けて、径 300 μm までの微細血管のネットワークが描出可能な可搬の光音響撮像用プロト機を開発し、厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業(H23-H25)で、光音響画像化技術の臨床的価値を明確にするために、光音響リアプローブを用いて臨床各科で横断的な探索を行った。その結果、泌尿器科領域では前立腺癌への応用が最も有効であると判断し、実臨床機器と同一形状の、世界初となるオリジナルの経直腸用光音響プローブを開発した(図 1)。



図 1 経直腸用超音響プローブ

前立腺癌診療の問題点のひとつに外科的手術後の性機能障害がある。勃起神経と微小血管のネットワークが前立腺周囲を取り囲み、神経血管束を形成しているため、性機能を温存するためには手術中に神経血管束を明瞭に認識できることが理想であるが、現状の画像モダリティでは十分な認識ができない。そのような背景から、根治的前立

腺全摘術時の神経血管束のガイドとしての光音響画像化技術の有用性を確認するために、神経線維と共存する微小血管をランドマークとした神経血管束の撮像を行った。経直腸用超音響プローブを用いて前立腺癌の手術中に前立腺周囲組織の撮像を行い、微小血管網の検出に成功し(図 2)

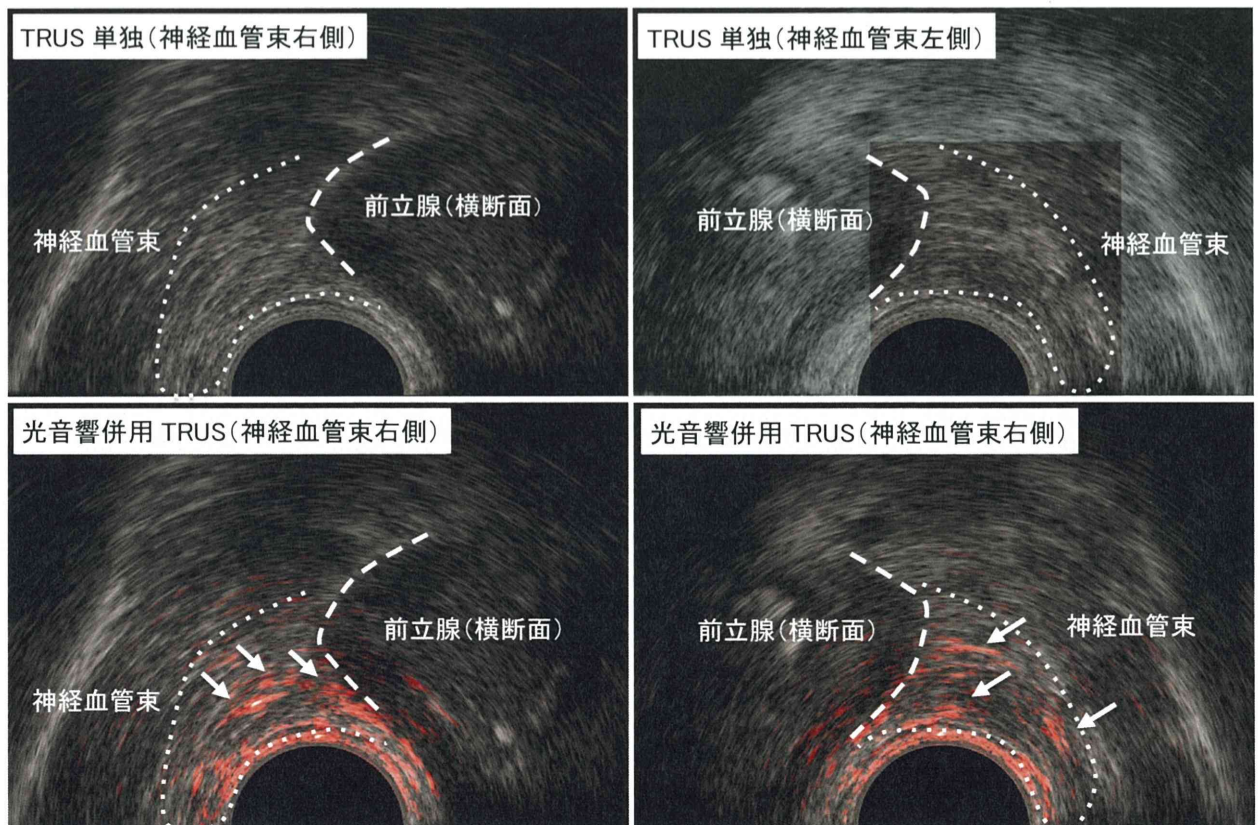
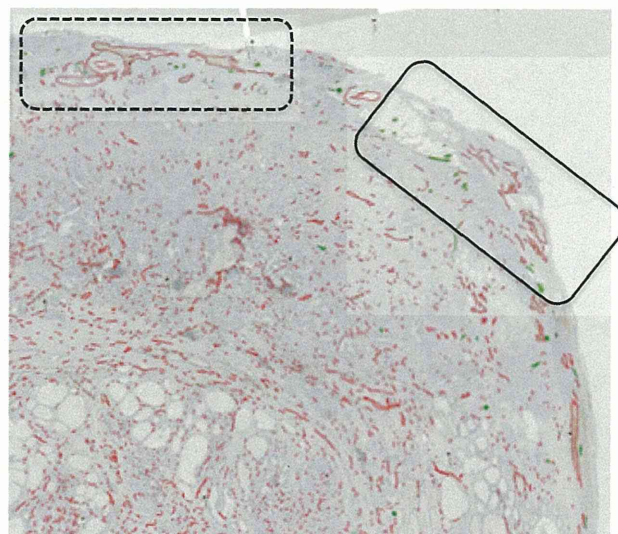
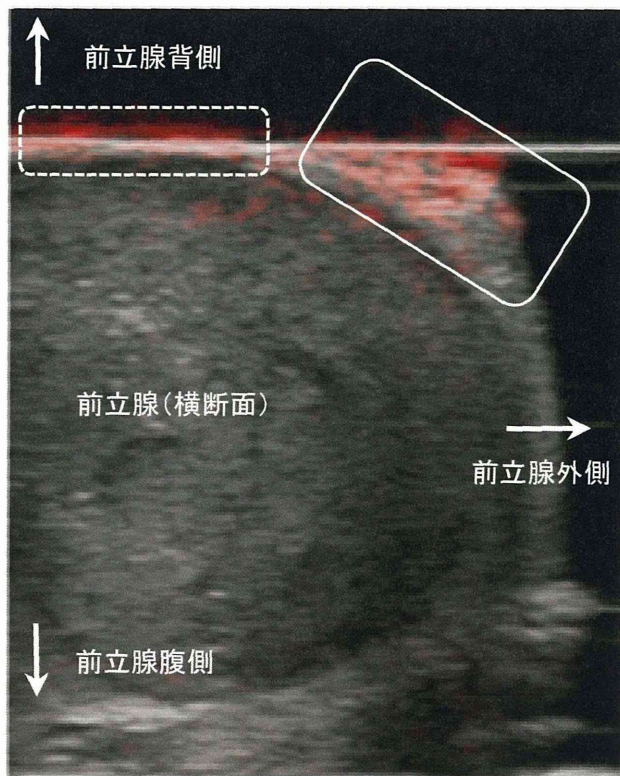


図 2 神経血管束の光音響シグナル(矢印)

組織学的に光音響画像所見が神経血管束内の微小血管の局在と一致することを確認した(図3 文部科

学省科研基盤研究(C)一般, H24~H26, 前立腺癌手術における的確な神経温存のための超音響画像

化技術の有用性の検証)。



CD31 と S-100 の二重染色像
(血管内皮細胞と神経細胞の染色)

図3 摘出された前立腺の神経血管束における超音響シグナル(左)と微小血管のマッピング(右)
実線と破線はそれぞれ対応する部位を示す

これまでの研究で、我々が構築してきた超音響画像化プロトタイプにより、前立腺組織内の微小血管の的確な局在診断が証明された。前立腺癌組織は周囲の正常前立腺組織と比べて血管密度や血管構築が異なることが知られている。癌組織内の血流増加や、血管分布の不均一性は前立腺癌検出のためのランドマークとなり得る。そのような背景から、血流情報や血管構築の情報が付加されるカラードップラー法や造影超音波検査を用いることで、癌検出率が向上したという報告がある²³⁾。そこで、正常前立腺組織との微小血管や血管構築の違いをランドマークとすることで前立腺癌の局在診断能を向上しようと考えた。さらに、現状の画像モダリティの中で、前立腺癌の局在診断に最も優れている MRI 画像所見⁴⁾と超音響画像所見との照合によって、より精度の高い局在診断が可能であると予測し、前立腺癌の局在診断に有用な超音響イ

メージング技術の確立を目指して研究を進めた。

B. 研究方法

【対象患者】

臨床的に前立腺癌が疑われ、前立腺生検前に骨盤 MRI を施行された症例を対象とした。前立腺生検時の超音響画像の撮像については全例とも書面にて同意を得た。なお、本研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認を得ている(承認番号 2017)

【超音響画像の撮像】

仙骨麻酔にて肛門括約筋の緊張を和らげた後に、体位を側臥位として肛門から経直腸用超音響プローブを挿入した。前立腺横断面を精嚢基部から前立腺底部、体部、尖部と順次スキャンして超音響シグナルの撮像を行った。各横断面においてレーザーの進入角度を一定に保つために、プローブのレーザー照射部を前立腺辺縁の接線方向に対して

垂直になるよう留意して観察を行った。直腸壁の厚みや血管密度によるレーザーの減衰を最小限にするために、患者が苦痛を感じない範囲でプローブと直腸の密着度を高く保ち、直腸粘膜下組織の厚みを薄く、一定に保つように撮像を行った。撮像されたデータは動画、および静止画で保存し、後の評価に備えた。経直腸用超音響プローブによる観察が終了した後に、通常の TRUS ガイド下で定型的に前立腺生検を施行した。超音響画像においてシグナル強度の減弱、増強が認められた部位については、検体を追加生検した。

【MRI 画像と超音響画像との比較】

経直腸用超音響プローブで撮像された前立腺横断像を後ろ向きに評価し、生検前に施行された骨盤 MRI 画像と比較した。

C. 研究結果

経直腸プローブ観察下で超音響画像を併用した経直腸の前立腺生検を施行した症例のうち、7 例において生検による前立腺癌の組織学的診断を得た。7 例の生検前 PSA 値は 4.9~18.4 ng/ml(平均 9.4 ng/ml)、TRUS にて計測された前立腺体積は 16.7~41.1 ml(平均 27.5 ml)で、いずれも遠隔転移を認めない臓器限局性前立腺癌であった。7 例の超音響画像所見と、対応する部位の MRI 画像所見を比較検討した。7 例中 6 例は MRI によって腫瘍の局在診断が可能であった。7 例中 2 例には、超音響画像で周囲組織と異なるシグナルは検出されなかった。そのうちの 1 例は、MRI で前立腺体部腹側に径 24 mm 大の典型的な T2 低信号域が認められたが、超音響画像では特徴的な所見は認められなかった。一方、7 例中 5 例の腫瘍内からは超音響画像で周囲組織と異なるシグナルが検出され、一致する部位の生検から前立腺癌が検出された。5 例中 4 例は、腫瘍の辺縁にリング状の増強シグナルが認められ、腫瘍内部のシグナルは、いずれも減弱していたが、1 例は、MRI における T2 低信号域と同部位に増強した超音響シグナルが観察された。

生検検体の Gleason score は 3+3 が 1 例、3+4 が 4 例、4+3 が 2 例であった。Gleason score の合計が 8 以上の例はなかった。Gleason score の違いによるシグナルの差は認められなかったが、Gleason score 3+3、腫瘍径が 12 mm であった 1 例は MRI で検出不可能であったが、超音響画像では内部シグナルが減弱していて、周囲シグナルが増強していた。腫瘍の局在と超音響シグナルの関連を検討したところ、辺縁域の前立腺癌 5 例は全て周囲組織と異なるシグナルを呈したが、移行域から前立腺腹側に位置する腫瘍は 2 例ともシグナルが検出されなかった。

検討した 7 例のうち 3 例に根治的前立腺全摘術が行われ、摘出標本における病理組織学的所見と超音響画像所見の関連を検討した。3 例の最大腫瘍径は 10~24 mm(平均 15 mm)、前立腺後面(直腸と接していた面)から腫瘍辺縁までの距離は 1~13 mm(平均 6 mm)であった。3 例中 2 例の最大腫瘍は、生検時の超音響画像において周囲組織と異なるシグナルを呈した。超音響シグナルが検出されなかった 1 例は最大腫瘍径が 24 mm で 3 例中最も大きかったが、前立腺後面から腫瘍辺縁までの距離が 13 mm と最も長かった。

D. 考察

PSA を用いたスクリーニングの普及によってよって臨床症状を伴わない臓器限局性の前立腺癌が増加傾向にある。臨床的に遭遇しやすい腫瘍は、結果的に径 10 mm 前後の小径であることが多く、半数近くは TRUS の典型的な所見である低エコー像を示さないため、TRUS の解像度を向上させる新しい付加技術の開発が待たれる。本研究では、我々が独自に開発した経直腸用超音響プローブにより前立腺組織内の超音響シグナルを観察した。組織学的に前立腺癌と診断された 7 例のうち、5 例に腫瘍周囲組織と癌組織との間に超音響シグナルの相違が認められ、超音響画像が周囲の正常前立腺組織内と癌組織内の血管構築の差をとらえたと

考えられた。4例に腫瘍辺縁の強シグナル、かつ腫瘍内部の弱シグナルが認められ、1例に腫瘍内部の強シグナルが認められた。シグナルの強度と腫瘍内血管構築パターンとの関連については、現在検討している血管内皮細胞の免疫組織染色の結果が待たれる。

超音響画像でシグナルが認められた例はいずれも腫瘍の局在が辺縁域にあり、腹側癌や移行域癌では、腫瘍径が大きな症例でもシグナルが認められなかった。また、前立腺摘出標本の病理組織学的な情報から、腫瘍径の大小よりも前立腺後面から腫瘍辺縁までの距離が短いことがシグナルの検出に関与している印象があった。これまでの神経血管束内の微小血管を標的とした研究において、光超音波実験機での画像化可能な深さは 20 mm 程度であったことから推測すると、検出可能な深度には一定の限度があり、現状のプロープにおいては辺縁域における腫瘍が主なターゲットになると考えられた。前立腺癌の多くは辺縁域に発生することを考えると、多くの症例はカバーされるが、今後は前立腺の全断面を観察できるよう、機器の改良による画像化範囲の拡大が課題である。

前立腺癌の診断において前立腺生検による組織学的診断は不可欠である。TRUS の解像度が低いために起こる問題として、治療を要する significant cancer の見逃し、そして生検本数を増加させることで見逃しを回避しようとするにより起こる insignificant cancer の過剰診断がある。見逃しや過剰診断を回避するためには、癌の悪性度に特徴的な画像所見を同定することが望ましい。今回検討した 7 例はいずれも、Gleason score の合計が 6 もしくは 7 の症例であり、高 Gleason score である 8 以上の症例は含まれなかった。治療の必要性が高い Gleason score 8 以上の腫瘍における超音響画像所見については、今後の症例集積により明らかにすべきである。

前立腺癌の局在診断において最も精度が高いのは MRI であるが、低 Gleason score 症例や小径腫

瘍はしばしば診断不能である。特に、低 Gleason score 症例は周囲の正常前立腺組織との区別が付きにくく、腫瘍径が大きい腫瘍でもしばしば見逃される⁵⁾。今回の検討でも Gleason score 3+3 であった 1 例は、最大腫瘍径が 12 mm であったが MRI では同定されなかった。超音響画像において同部は辺縁強シグナル、内部弱シグナルを呈した。今後の症例集積が必須であるが、超音響画像は MRI に対して相補的な役割を果たす可能性があると考えられた。

今後さらなる機器の進歩と検討する症例の蓄積が必要ではあるが、超音響画像化技術の実用化によって、不必要な生検を繰り返すことなく、より少ない検体数の採取で十分な前立腺癌の診断システムが確立されることが望まれる。

E. 結論

経直腸用超音響用プロープを併用した経直腸的前立腺生検によって、辺縁域に局在する前立腺癌を高率に検出できた。さらなる機器の改良と症例の蓄積によって、より患者負担の少なく確実な前立腺癌の局所診断技術の確立が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
 - Hamada S, Ito K, Kuroda K, Sato A, Asakuma J, Horiguchi A, Seguchi K, Asano T. "Clinical characteristics and prognosis of patients with renal cell carcinoma and liver metastasis". *Molecular and Clinical Oncology*, 3(1), p.63-68, 2015.01.
 - Ito K, Seguchi K, Shimazaki H, Takahashi E, Tasaki S, Kuroda K, Sato A, Asakuma J, Horiguchi A, Asano T. "Tumor necrosis is a

- strong predictor for recurrence in patients with pathological T1a renal cell carcinoma”. *Oncology Letters*, 9(1), p.125-130, 2015.01.
- 3) Kuroda K, Asakuma J, Asano T, Horiguchi A, Isono M, Tsujita Y, Sato A, Seguchi K, Ito K, Asano T. “Clinical significance of p21-activated kinase 1 expression level in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma”. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 45(1), p.103-110, 2015.01.
2. 学会発表
国際学会
なし
国内学会
なし
- 4) Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian PJ, et al. “Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer”. *European Urology*, 2009, 55(4), p.801-814.
- 5) Takahashi M, Horiguchi A, Tasaki S, Kuroda K, Sato A, Asakuma J, et al. “The diagnostic value of pre-biopsy magnetic resonance imaging for precise detection of clinically localized prostate cancer compared to post-biopsy setting”. *Hinyokika Kiyo*, 2013, 59(12), p.769-773.
- H. 知的財産の出願・登録状況**

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

I. 参考文献

- 1) Bono AV, Celato N, Cova V, Salvatore M, Chinetti S, Novario R. “Microvessel density in prostate carcinoma”. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2002, 5(2), p.123-127.
- 2) Sano F, Terao H, Kawahara T, Miyoshi Y, Sasaki T, Noguchi K, et al. “Contrast-enhanced ultrasonography of the prostate: various imaging findings that indicate prostate cancer”. *BJU Int*, 2011, 107(9), p.1404-1410.
- 3) Ukimura O, de Castro Abreu AL, Gill IS,

前立腺 multiparametric MRI 所見と超音響画像との比較

研究分担者	新本 弘	防衛医科大学校	放射線医学講座	准教授
研究分担者	堀口 明男	防衛医科大学校	泌尿器科学講座	講師
研究分担者	浅野 友彦	防衛医科大学校	泌尿器科学講座	教授
研究分担者	辻田 和宏	富士フイルム株式会社 R&D 総括本部 メディカルシステム開発センター		研究員
研究代表者	石原 美弥	防衛医科大学校	医用工学講座	教授

要旨

前立腺癌の発見率は前立腺特異抗原(PSA)、経直腸超音波下生検の普及に伴い年々増加しているが、PSA による陽性的中率は 25-40 % と高くない。また生検の問題点として治療不必要な癌の発見、臨床癌の見逃しといった問題も指摘されている。前立腺 MRI は T2 強調画像に拡散強調画像、dynamic MRI を加えた multiparametric MRI が標準になっているが、その高い診断能はきわめて高い。そこで最近では生検前に MRI を施行して、前立腺生検の問題点を克服しようとする試みがなされている。

前立腺 MRI の課題としてサイズの小さい癌、高分化癌を指摘することが難しいことが挙げられている。また出血、炎症などと癌の鑑別も時に困難なことがある。このため MRI と相補的な役割を果たすようなモダリティの出現が期待されている。超音響画像は空間分解能に優れ、血流を評価することが可能である。今回われわれは経直腸超音響プローブを用いることにより、前立腺癌における超音響画像の特徴について検討した。超音響画像では前立腺癌は辺縁高信号、内部低信号が典型的所見であり、超音響画像は MRI と相補的な役割を果たし得る画像モダリティである可能性が示唆された。

A. 研究の背景

【前立腺生検の問題点】

前立腺癌の日本における罹患者数は年々増加の一途を辿っており、がん・統計白書によれば 2020 年以降では男性において癌罹患率第一位になると予測されている。前立腺癌の特性として、高齢者に高率に認められるラテント癌の存在が挙げられるが、日本人においても 80 歳以上の高齢者では約半数の方にラテント癌が存在していると言われている。これらのラテント癌は、一般的には臨床的に問題になるような癌には進展しないと言われており、臨床癌との鑑別が問題となる。

前立腺癌の発見率は前立腺特異抗原(PSA)値を測定することにより著明に増加しているが、PSA 値による癌の陽性的中率は 25-40 % とあまり高くなく、不必要な生検を受ける方が多数存在する。これは良性疾患である前立腺肥大症などにおいて

も PSA が上昇するためであり、このような不必要な生検は、患者さんに侵襲を与え、医療資源的にも問題になっている。また前立腺生検は、臨床的に問題にならないようなラテント癌をも発見することにより、本来は不必要な治療に導いてしまう可能性も指摘されている。さらに前立腺生検は、尿道よりも腹側に存在する癌を捉えることが一般に困難であり、腹側に存在する臨床癌を見逃してしまう危険性も指摘されている。

【生検前 MRI の有用性】

このような観点から、最近では生検前に MRI を施行し、前立腺生検の問題点を克服しようとする試みがなされてきている。すなわち前立腺 MRI の役割が、以前の「すでに診断された前立腺癌に対する病期診断」から、「前立腺内の臨床癌の検出」に変わってきている。さらに生検前 MRI で癌を疑われた部位を、選択的に生検する狙撃生検も一般的になってきている。さらに生検前 MRI では、

生検後に生じる前立腺内の出血もなく、画像を評価する上でも有利と考えられている。

【前立腺 MRI の診断基準】

前立腺癌検出のための MRI では multiparametric MRI とされる撮像法が広く用いられている。これは高分解能の T2 強調像に加え、拡散強調像と造影剤を急速注入する dynamic MRI とを組み合わせた撮像プロトコールであり、一般に前立腺癌は T2 強調画像で低信号、拡散強調画像で高信号、拡散強調像を元に作成された見かけの拡散係数マップ(ADC map)で低信号、dynamic MRI では早期に強い造影効果(早期濃染)を示すと言われている。この multiparametric MRI を用いることで、前立腺癌の診断能は飛躍的に向上した。また ADC 値は前立腺癌のグリソンスコアと負の相関関係にあることが明らかになっており、multiparametric MRI を撮像することにより、癌の悪性度の評価も評価することが可能になってきている。

【前立腺 MRI の課題】

前立腺 multiparametric MRI にはいくつかの課題、問題点が挙げられる。

1. サイズの小さい癌は分解能の問題で、MRI では指摘できない場合がある。
2. グリソンスコア 6 の高分化な前立腺癌は、MRI ではしばしば見逃されてしまう。
3. 辺縁域にできた初期の癌は前立腺被膜に沿って進展するが、MRI ではしばしば認識しにくい。
4. 出血、瘢痕、前立腺炎、間質優位型肥大結節などは前立腺癌と紛らわしい所見を呈することがある。

これらの課題に対して、これを補うことのできるモダリティーを見いだすことは、臨床上非常に有用性が高いと思われる。

B. 研究目的

前立腺癌における超音響画像と MRI 所見を比較し、前立腺癌における超音響画像の特徴を理解

すること。

C. 研究方法

【対象】

臨床的に前立腺癌が疑われ、生検前に前立腺 multiparametric MRI が施行され、生検時に超音響画像が撮像された症例を対象とした。

【方法】

超音響画像は生検時に経直腸用超音響プローブを用いて撮像された。multiparametric MRI は 1.5-T あるいは 3-T MRI 装置 (Achieva 3T あるいは Ingenia 1.5T, Philips Healthcare, Eindhoven, the Netherlands)を用いて撮像された。使用コイルは 16 チャンネルあるいは 32 チャンネルのトルソコイルを用いた。前立腺 MRI の撮像前に、消化管の動きを抑制する目的で鎮痙剤(グルカゴン G ノボ, エーザイ)1 mg を患者の上腕に筋肉注射した。T2 強調画像は、繰り返し時間(TR)/エコー時間(TE) = 4000-4848/70-0 ms, スライス厚 3.5 mm, ギャップ 0.1 mm, 画像マトリックス 512×260(ゼロフィル補間 1024), 加算回数 2 で撮像した。また拡散強調画像は TR/TE=4277-6499/49-69 ms, スライス厚 3.5 mm, ギャップ 0.1 mm, 画像マトリックス 80×80, 加算回数 2, b 値(0, 500, 1000, 1500, 2000 s/mm²)で撮像した。また ADC map は b 値 0, 1000 s/mm² から作成した。Dynamic MRI は 3D 脂肪抑制 T1 強調像(TR/TE=3.8/1.9 ms, フリップ角 15 度, 画像マトリックス 512×512-ゼロフィル補間, スライス厚 1.5 mm)を用いて、MRI 造影剤(オムニスキャン, 第一三共ヘルスケア)0.1 mmol/kg を急速注入し、注入後 25, 60, 180 秒後に撮像を行った。

【画像評価】

上記方法で撮像された生検前の前立腺 multiparametric MRI と生検時に経直腸用超音響プローブで撮像された前立腺横断像を、後ろ向きに比較して、その画像の特徴に関して評価を行った。評価に際しては、適宜超音響画像をシネ画像で観察した。

表 1 MRI と超音響画像比較症例の一覧

症例 No.	最大腫瘍径(mm)	腫瘍部位	グリソンスコア	MRI 所見	超音響画像所見
1	24	移行域腹側	3+4	癌として典型的	所見なし
2	10	左葉辺縁域	4+3	癌として典型的	辺縁高信号, 内部低信号
3	NA	右葉移行域から辺縁域	4+3	癌として典型的	辺縁高信号, 内部低信号
4	NA	左葉移行域	3+4	癌はやや不明瞭	所見なし
5	12	左葉辺縁域	3+3	癌は不明瞭	辺縁高信号, 内部低信号
6	NA	左葉辺縁域	3+4	癌として典型的	辺縁高信号, 内部低信号
7	NA	左葉辺縁域	3+4	癌として典型的	内部高信号

D. 研究結果

生検前に前立腺 multiparametric MRI が施行され、かつ生検時に超音響画像が撮像された症例の中で、前立腺癌が証明されたのは 7 症例であった。7 症例中、3 症例は前立腺全摘術、4 症例は経直腸的前立腺生検術により組織学的に癌が証明された。症例の詳細を表 1 に示す。生検前 PSA 値は 4.9～18.4 ng/ml(平均 9.4 ng/ml)であった。これらの症例において、超音響画像所見と対応する部位の MRI 画像所見を比較検討した。7 症例のうち 5 症例で、MRI の異常所見に対応した部位に超音響画像で周囲と異なる信号が検出され、同部位から前立腺癌が検出された。2 例においては超音響画像では異常信号は認められなかったが、これらの症例においては、癌は前立腺移行域(腹側)に存在していた。超音響画像での前立腺癌の典型的な所見は、病変に一致した辺縁の高信号、内部の低信号であり、超音響画像で所見を認めた 5 例中 4 例にこの所見が認められた。また他の 1 例においては、癌と思われる構造内部に、超音響画像で軽度の高信号が認められた。さらに MRI で前立腺癌の所見がやや不明瞭であった 2 例のうち 1 例において、超音響画像では異常信号を検出した。

E. 考察

前立腺癌の診断において、現在最も信頼のおける画像モダリティは MRI である。特に T2 強調画像に拡散強調画像、造影剤を用いた dynamic MRI を加えた multiparametric MRI が広く普及してからは、その診断能が飛躍的に向上した。しかし高分化前立腺癌、サイズの小さな癌などは multiparametric MRI でもその検出が難しく、さらに出血、瘢痕、炎症においては前立腺癌との鑑別が時に困難である。これらの MRI の問題点を補うことのできるモダリティの出現が待たれている。超音響画像は空間分解能に優れ、血流を評価することが可能であり、その有力なモダリティと考える。また経直腸超音波では前立腺癌の診断能はあまり高いとは言えないが、これに超音響画像を組み込むことにより、癌の診断能を向上させ、より正確な狙撃生検が可能となることが期待される。

前立腺癌は超音響画像で辺縁が高信号、内部が低信号に描出されることが多かった。dynamic MRI で前立腺癌が動脈相で強く造影されることを考えると、一見矛盾した所見のように思われる。しかしこれは dynamic MRI での造影効果が、血管床の多寡だけでなく、血管から間質への造影剤の移行

しやすさに依存しているためと考えられる。すなわち dynamic MRI で強い造影効果を示すことと血管床の多寡は直接には関連しない。一方、光音響画像は血管床そのものを描出していると考えられるので、dynamic MRI と異なった情報が得られていると考えられる。今後光音響画像の信号と腫瘍内血管構築との関連の解明が待たれる。

今回検討した 7 例の前立腺癌では、グリソンスコア 6 が 1 例で、他の 6 例はすべてグリソンスコア 7 であった。グリソンスコア 6 の症例において、前立腺 MRI で所見が得られなかったにも拘らず、光音響画像で周囲と異なる信号が得られたことは非常に興味深い。グリソンスコアと光音響画像との関連は非常に重要な点と思われるが、今回の症例群ではその検討は困難であった。今後、さまざまな悪性度を持った前立腺癌症例での検討を加える必要があると考えられる。また粘液癌などのような特殊癌や良性疾患である前立腺炎において、光音響画像がどのような所見を呈するののかと言う点も臨床的には大変重要であり、今後の検討課題である。

F. 結論

前立腺癌における光音響画像の典型的所見は、腫瘍の辺縁高信号、内部低信号であった。前立腺癌診断における multiparametric MRI は近年その重要性を増しているが、光音響画像は MRI と相補的な役割を果たし得る画像モダリティである可能性が示唆された。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shinmoto H, Tamura C, Soga S, Okamura T, Horiguchi A, Asano T, Kaji T. “Anterior

Prostate cancer: Diagnostic performance of T2-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient map”. AJR Am J Roentgenol, 2014.12. [accepted manuscript]

- 2) Shinmoto H, Oshio K, Tamura C, Soga S, Okamura T, Yamada K, Kaji T, Mulkern RV. “Diffusion-weighted imaging of prostate cancer using a statistical model based on the gamma distribution”. J Magn Reson Imaging, 2014.09. doi: 10.1002/jmri.24761. [Epub ahead of print]
 - 3) Oshio K, Shinmoto H, Mulkern RV. “Interpretation of diffusion MRI data using a gamma distribution model”. Magn Reson Med Sci, 13(3), p.191-195, 2014.09.
 - 4) Tamura C, Shinmoto H, Soga S, Okamura T, Sato H, Okuaki T, Pang Y, Kosuda S, Kaji T. “Diffusion kurtosis imaging study of prostate cancer: Preliminary findings”. J Magn Reson Imaging, 40(3), p.723-729, 2014.09.
- ### 2. 学会発表
- 国際学会
なし
国内学会
- 1) 新本弘. “統計学的モデルを用いた前立腺拡散 MRI”. パラレルイメージングシンポジウム, 2014.12.
 - 2) 新本弘. “前立腺癌の MRI 診断 –放射線科医が知っておくべきこと”. 城南ラジオロジー講演会, 2014.11.
 - 3) 新本弘, 田村千春, 曾我茂義, 岡村哲平, 山田謙太郎, 江戸博美, 中森貴俊, 加地辰美, 堀口明男, 浅野友彦. “前立腺腹側癌における T2WI +ADC map の診断能: 背側癌との比較”. 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会, 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会講演抄録集, p.125, 2014.09.

- 4) Shinmoto H, Tamura C, Soga S, Okamura T, Kaji T, Oshio K. “Theoretical model of diffusion-weighted MR imaging in prostate cancer”. 第 73 回日本医学放射線学会, 日本医学放射線学会雑誌, p.S169, 2014.04. diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer”. Radiology 259, p.453-461, 2011.

I. 参考文献

- 1) 雑賀公美子, 松田智大, 祖父江友孝: 日本のがん死亡の将来推計. 祖父江友孝, 片野田耕太, 味木和喜子ほか編, がん・統計白書 2012-データに基づくがん対策のために, 篠原出版新社, p.83-99, 2012.
- 2) Delongchamps NB, Signh A, Haas GP. “The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer”. Cancer Control, 13, p.158-168, 2006.
- 3) Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. “Prostate cancer screening: The clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging”. J Magn Reson Imaging, 25, p.146-152, 2007.
- 4) Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al. “Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer”. AJR Am J Roentgenol, 189, p.323-328, 2007.
- 5) Takahashi M, Horiguchi A, Tasaki S, Kuroda K, Sato A, Asakuma J, et al. “The diagnostic value of pre-biopsy magnetic resonance imaging for precise detection of clinically localized prostate cancer compared to post-biopsy setting”. Hinyokika Kyo, 59(12), p.769-773, 2013.
- 6) Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. “Relationship between apparent

超音響画像による前立腺癌診断の 病理学的裏付け-パイロットスタディ

研究分担者 津田 均 防衛医科大学校 病態病理学講座 教授
研究分担者 松原亜季子 防衛医科大学校 病態病理学講座 助教

要旨

PAI 画像で前立腺癌が描出されたと判断された 3 名の患者において、得られた病理標本を用いて辺縁域の腫瘍並びに非腫瘍における微小血管密度を測定した。PAI 高信号を示した腫瘍の領域では対照の非腫瘍領域よりも有意に微小血管密度が高く、PAI 高信号と微小血管の密度が関連することが示唆された。

A. 研究目的

分担研究者の目的は、超音響画像(PAI)で描出される信号と、病理組織学的所見、特に微小血管の密度と分布、大きさなどとの関連を明らかにし、PAI でみられる像が何をみているかの裏づけデータを取得することを目的とする。

B. 研究方法

前立腺癌の患者の中で、PAI 画像と MRI 画像の比較が行われ、前立腺癌が PAI 画像に含まれていると判断された 3 名の患者について、病理組織標本において、免疫染色による微小血管密度の測定を行った。2 名には手術は行われず、針生検(それぞれ 12 か所ずつから採取)のみが行われた。1 例は手術が行われた。

病理組織ブロックを 4 μm の厚さに薄切し、抗 CD 31 抗体(Dako 社)と抗 S 100 抗体(Dako 社)を用いた二重免疫染色を施した。今回は CD 31 を DAB で発色し、DAB で発色された微小血管(毛細血管の内皮)の密度を腫瘍部と非腫瘍部の間で測定した。平均値の差は t 検定で行った。

C. 研究結果

例 1(固有 Case 8)では、左葉辺縁域の腺癌(Gleason 3+3=6)の部分で微小血管密度は 1 視野平均 40.4 個(標準偏差(SD) 2.2)、右葉辺縁域の非腫瘍

の部分で微小血管密度は 1 視野平均 23.8 個(SD 3.63)であった($p = 0.00014$)。例 2(固有 Case 7)では、左葉辺縁域、右葉辺縁域とも腺癌(Gleason 3+3=6)が見られ、左葉癌部と非癌部の平均微小血管密度は各々 13.4 個(SD 4.72)、11.4 個(SD 5.89)であり、右葉癌部と非癌部の平均微小血管密度は各々 15.8 個(SD 7.56)、6.0 個(SD 1.00)であった(左葉有意差なし、右葉 $p = 0.02$)。例 3(固有 case 2)では左葉辺縁域の腺癌(Gleason 4+3=7)の部分で微小血管密度は 1 視野平均 51.6 個(SD 15.0)、右葉辺縁域の非腫瘍の部分で微小血管密度は 1 視野平均 23.2 個(SD 13.1)であった($p = 0.013$)。何れの症例においても微小血管の密度は腫瘍部で高い傾向を示した。

D. 考察

前立腺癌では腫瘍血管が誘導され血管密度が上昇していることが示されており、腫瘍血管密度は低分化癌でより高く、そのような例は予後不良であることが知られている(Weidner et al. 1993; Kosaka et al, 2007)。PAI で描出された画像は血流を表しているが、実際に病理標本とより詳細な対比を行うことで、高信号の病変、低信号の病変が何をみているかが更によく理解できると考えられる。

今回、前立腺癌患者 3 名につき辺縁域に分布する腫瘍部分と、対応する非腫瘍部分の双方におい

て CD 31 の免疫染色による微小血管密度の測定を行った。3 例いずれにおいても辺縁域において、微小血管密度は腫瘍の方が非腫瘍部分よりもより高密度であることが示された。特に PAI 画像からは、例 1 の左葉と例 3 の左葉に明瞭な高信号領域が認められており、生検もしくは手術検体にて、その領域に一致する微小血管高密度の腫瘍を認めた。例 2 では腫瘍と非腫瘍の間での微小血管密度の差が少なかった。例 2 では、左右両葉に腫瘍が広く進展していたため、対照として計測した非腫瘍領域が腫瘍のすぐまわりの血管が比較的多い領域を計測してしまったことが原因の一つと考えられた。なお、例 2 でみられた PAI 低信号の病変部については、この部分がどのような病変なのかは不明であり、今後の検討が必要と考える。

今後、バーチャルに取り込んだこれらの前立腺標本の画像を用いて詳細な血管・神経線維のマッピングを進め、微小血管の大きさ・平均径、分布様式等を明らかにし、PAI が描出しているものの実体を組織レベルで明らかにしていきたい。また、高信号をきたす他の病態があるかどうか(たとえば前立腺肥大、炎症)、また低信号をきたす病変の検討も行っていく予定である。

E. 結論

PAI 画像で前立腺癌が描出されたと判断された 3 名の患者において、得られた病理標本を用いて辺縁域の腫瘍並びに非腫瘍における微小血管密度を測定した。PAI 高信号を示した腫瘍の領域では対照の非腫瘍領域よりも有意に微小血管密度が高く、PAI 高信号と微小血管の密度が関連することが示唆された。今後、より詳細な解析を進めるとともに摘出症例の蓄積により、微小血管の分布様式、血管径との関連を形態面から明らかにし、PAI が描出している高信号の実体を明らかにしていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shinto E, Tsuda H, Ueno H, Shimazaki H, Yamamoto J, Hase K. “Prognostic value of the number and size of venous invasions in pT3 colorectal cancer: A prospective observational study”. World J. Surg, 38(12), p.3257-3264, 2014.12.
- 2) Kikuchi R, Kikuchi Y, Tsuda H, Maekawa H, Kozaki K, Imoto I, Tamai S, Shiotani A, Iwaya K, Sakamoto M, Sekiya T, Matsubara O. “The expression and clinical significance of connective tissue growth factor in advanced head and neck squamous cell cancer”. Human Cell, 27(3), p.121-128, 2014.07.
- 3) Tanaka N, Yamashita T, Yamamoto S, Tsuda H, Matsunobu T, Honda K, Yamada T, Tamai S, Shiotani A. “Histological growth pattern of and alpha-Actinin-4 expression in thyroid cancer”. Anticancer Res. 34(6), p.3157-3163, 2014.06.
- 4) Katsurada Y, Yoshida M, Miyagi-Maeshima A, Ikeda K, Shibata T, Kinoshita T, Tsuda H. “Widespread local extension and higher proliferation indices are characteristic features of symptomatic lobular neoplasias (LNs) and LNs with early invasive component”. Histopathology, 64(7), p.994-1003, 2014.06.

2. 学会発表

国内学会

- 1) 宮居 弘 輔, Kristiansen A, Egevad L, Pina-viedo S, Divatia MK, Shen SS, Ayala AG, Ro JY, 津田均. “前立腺癌の精囊上皮内浸

潤は、前立腺内精囊／射精管からの進展よりも前立腺外精囊筋層からの直接浸潤によって起こる”。第 73 回日本癌学会総会, 2014.09.

- 2) 山下慶子, 喜友名朝春, 津田均, 山口雅浩. “乳腺 Ki-67 計測定量化のための画像解析手法の検討”. 第 33 回日本医用画像工学会大会 (JAMIT2014), 2014.07.
- 3) 宮居弘輔, 岩屋啓一, 玉井誠一, 松原修, 津田均. “精巣胚細胞腫瘍の発生・進展過程における fatty acid synthase の過剰発現の意義”. 第 103 回日本病理学会総会, 2014.04.

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

I. 参考文献

- 1) Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. “Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma”. Am J Pathol, 1993, 143, p.401-409.
- 2) Kosaka T, Miyajima A, Takayama E, Kikuchi E, Nakashima J, Ohigashi T, Asano T, Sakamoto M, Okita H, Murai M, Hayakawa M. “Angiotensin II type 1 receptor antagonist as an angiogenic inhibitor in prostate cancer”. Prostate. 2007, 67, p.41-49.

