

CRIETOが支援する研究シリーズ 17

マイクロバブルを用いた 造影超音波画像定量解析による 乳癌微小転移リンパ節診断法の確立



開発責任者

東北大学病院 放射線診断科
森菜緒子(もり・なおこ) 助教

東京都出身。東北大学医学系研究科医学部卒業、同
大学院修了。シカゴ大学に留学。2010年4月より現職。

乳がん患者のQOLを左右する 微小なリンパ節転移の画像診断

毎年約7万人が罹患し、近年女性が最もかかるがんである乳がん。乳がんは自己検診によって発見できるがんでもあり、その習慣とともに医療機関での検診や画像診断の重要性は年々高まっています。

乳房に乳がんが見つかった患者においては、リンパ節への転移の有無を診断することが非常に重要です。リンパ節の数には個人差がありますが、リンパ節転移の個数が多ければ、患者の予後が悪くなる可能性が高くなることが分かっており、さらに治療方法の選択などにも関わってくるからです。

そのような重大な判断基準ともなるリンパ節転移の診断ですが、臨床における大きな問題は、早期の微小なリンパ節転移についてはこれまで画像診断ができずにいたことでした。CTやMRIといった診断装置を用いても、これらの装置は画像のきめ細かさ(空間分解能)に限界があり、1mm四方より小さいものは画像がつぶれてすべて同じに見えるため微小のリンパ節転移を見つけることができません。そのため、画像でリンパ節転移が明確に確認できない患者に対しては、乳がん切除手術の際、乳房から乳がんが最初にたどり着くリンパ節であるセンチネルリンパ節を取り出し、その病理を手術中に迅速診断し転移の有無を調べるという方法が取られてきました。

「しかしこのようなセンチネルリンパ節生検は、精度が高い一方で手術時間の延長や病理・外科医の負担、さらには術後の腕のむくみなど患者さんのQOLに関わる点でも課題を抱えていました。そこで私たち画像診断医としては、このような画像診断の弱点をやはり改善しなければならないと考えたのです」と森菜緒子助教。そうして森助教たちが着目したのが、あらゆる検査方法のなかで最も空間分解能に優れた超音波でした。この超音波をひと工夫すれば、現在は画像診断が不可能な微小な転移も診断できるのではないかと考えています。こうしてマイクロバブルの造影剤を用いた造影超音波診断の研究を開始します。

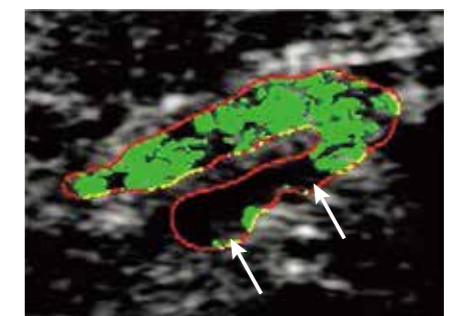
そもそもリンパ節の研究については、造影剤とX線を用いて血管を撮影する血管造影(microangiogram)により、動物のリンパ節には血管が密に分布していることが明らかにされていました。そこで森助教たちは、まず正常な女性の腋の下のリンパ節に対し、造影剤を静脈経路で投与して超音波を照射し、実際に15人すべてのリンパ節が画像上で均一に染まることを確認します。その上で、リンパ節転移が起こった場合にどのように見えるかの仮説を立てるに当たり、1976年にアメリカで発表された論文の中に、血管造影でリンパ節転移の早期段階を見ると乏血性が確認された報告があることを発見。ならばリンパ節転移が起こった場合には、造影超音波でこれだけ均一に染まったリンパ節も相対的な乏血性、造影欠損(perfusion defect)が画像上に表れてくるのではないかと森助教は考えます。こうして次の段階として、検査でリンパ節転移が認められなかった転移陰性乳がんの患者を対象に、造影超音波の臨床試験を実施。そうしたところ、64人中17人の患者において造影欠損の画像評価がなされ、リンパ節転移が確認されたのです。

企業との共同研究により 独自の診断法開発を目指す

現在は臨床試験で得られたそれぞれの画像について比較検証を進めている状況ですが、この検証においては画像を解析する手法が必要不可欠になってくると森助教は言います。そこには、これまで2次元を限界としてきた造影超音波のプロープにおける構造上の問題も関わっていました。身体に接触させる超音波のプロープは、磁気センサーで動きを検知するシステムが構築されており、例えば産科医療において胎児を診るために使用される超音波などは、ある程度静止した対象をスキャンするため3次元化の開発も進んでいます。ところが造影超音波の場合、造影剤のマイクロバブルが活発に動いている状態をスキャンするため、3次元の画像化が困難となるのです。「ですので、まずは2次元の画像を比較検討しながら、機器メーカーさんとともに3次元化へ向けた共同研究を進めています。しかし目で確認できる違いと同時に、定量解析によって信号の変化をグラフ化し、転移がある場合とない場合とでの有意な差を数値で確認できることもやはり重要だと考えています」。

このように、画像の3次元化と定量解析を組み合わせると診断プログラムの作成を進めていくなかでは、造影剤における課題もクリアしなければなりません。例えば、造影剤の注入方法。造影剤注入装置であるインジェクターについては、まだ最適な注入方法が確立されておらず、さらに造影超音波の場合は全部で2ccの造影剤を0.5cc毎という極めて少ない単位で注入するため、インジェクターそのものについても、現在国内の企業と共同研究を進めていると言います。また、現在の日本の保険診療では、造影剤の使用は肝臓がんと乳がん以外は使用が認められておらず、リンパ節への使用には適応拡大のための薬事承認を目指す治験の実施も必要となります。「これらの評価にはまだまだ時間を要しますが、今後この研究成果が普及していった場合には、頭頸部がんや皮膚がんのリンパ節診断などにも役立てることができるのではと考えています。これは企業と取り組む日本独自の診断法であり、これによって医師にとっては治療の選択肢が増え、患者さんにとっては術後の生活の可能性が広がり、QOLを高めていくことに大きく貢献する検査です。今後は、画像の3次元化を行いながら造影剤の投与量をさらに減らし、複数のリンパ節を一度の検査で評価できるよう、さらに検証を進めていきたいと思っています」。

マイクロバブル造影剤を使用した画像検出



長径11mm、短径3mmのCTやMRIでは腫大を認めないリンパ節に対して造影超音波を施行。リンパ節の辺縁は赤い線で線画され、造影剤は緑色として検出される。矢印の部位に明瞭な造影欠損(perfusion defect)を認めた。手術後の病理学的検討では4mmの転移が診断された。