

主論文の要旨

**New method for the assessment of perineural invasion
from perihilar cholangiocarcinoma**

〔 肝門部周囲胆管癌における神経周囲浸潤の新しい評価方法 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：江畑 智希 教授)

田中 寛

【緒言】

肝門部胆管癌では神経周囲浸潤 perineural invasion (PN) は重要な予後因子であり、根治切除のために血管合併切除を要することがある。造影 CT 像における血管-腫瘍間の低濃度領域の評価が重要である。

Dual-energy computed tomography (DECT) は 2 対の X 線管球で管電圧の異なる 2 画像を同時撮影する CT で、異なる材質の区別に有用である。

本研究は、DECT 画像を用いた肝門部胆管癌における PN の評価について、新たな手法を開発した研究である。

【対象および方法】

症例

2014 年 9 月～2016 年 9 月の間に、胆管ドレナージ前に DECT を撮影した肝門部胆管癌症例を後ろ向きに調査、特に肝動脈周囲の PN を注目した。30 例が該当し (Fig. 1)、うち 3 例は右肝動脈 right hepatic artery (RHA) 周囲の高度な局所進行例であり、切除不能と診断した。27 例で肝切除術を施行、病理診断では 17 例で RHA 周囲に PN が陽性、10 例で PN が陰性だった。切除不能の 3 例と、切除され RHA 周囲に PN が陽性だった 17 例を PN(+) 群に分類した。切除され PN が陰性だった 10 例は PN(-) 群に分類、他に、大腸癌肝転移 21 例、良性膵疾患 3 例、良性肝腫瘍 2 例にて DECT が撮影されており、病態的に PN が存在しないことから PN(-) 群に追加した。最終的に、PN(+) 群 20 例、PN(-) 群 36 例の計 56 例を対象とした。

肝切除術 27 例の術式は、右 2 区域切除 7 例、右 3 区域切除 6 例、左 2 区域切除 6 例、左 3 区域切除 8 例だった。血管合併切除は 10 例で施行され、門脈切除単独 6 例、肝動脈切除単独 2 例、門脈切除かつ肝動脈切除 2 例だった。

本研究は臨床研究審査委員会の認証を受けた (認証番号 2018-0141)。

DECT スキャン手順

128 列 DECT (SOMATOM Definition Flash, Siemens 社, ドイツ) を使用、管電圧は 100 keV と 140 keV の組み合わせとした。

ヨード濃度 300mg/ml の非イオン性造影剤 (2.0-2.5 ml/kg) を肘前部静脈から 30 秒で注入し、早期動脈相 (23 秒)～遅延相 (210 秒) まで数回撮影、浸潤部のコントラストが良い後期動脈相 (44 秒) 画像を使用した。

Periarterial layer (PAL) の製作と CT 値測定について

工学部情報科学研究科のソフトウェア “PLUTO” を使用、動脈周囲のボクセル群を “Periarterial layer (PAL)” と定義し CT 値を抽出した。

PAL の製作を Fig.1 に示す。標的動脈の内腔を塗った “Image a” (Fig.1A)、それを 2 ボクセル拡張させた “Image b” (Fig.1B)、“Image a” に周囲動脈の内腔など著しく CT 値が高い箇所を追加した “Image c” (Fig.1C) を準備した。“Image b” に “Image c” の領域

を重ね(Fig.1D)、引き算した領域を PAL と定義した(Fig.1E)。PAL は厚さ 2 ボクセル (1.25-1.60 mm) の管状構造である(Fig.1F)。RHA と上腸間膜動脈 supramesenteric artery (SMA)にて PAL を製作し、PAL の領域の CT 値を測定した。

また、RHA/SMA の CT 値の比を”PAL ratio”と定義、以下のように計算した。

$$\text{PAL ratio} = (\text{PAL around the RHA の平均 CT 値} + 1000*) / (\text{PAL around the SMA の平均 CT 値} + 1000*)$$

(*; CT 値は-1000 まで値をとるため、各 CT 値に+1000 行い分母が 0 以下になることを回避)

組織学的評価

切除標本は縦方向に胆管を開き、10%ホルマリン溶液で固定、5mm 間隔で切り出し、Hematoxylin & eosin 染色を行った。経験豊富な病理医により評価された。

統計学的分析

Mann-Whitney 検定、 χ^2 検定、Fisher の正確検定を使用した。2 変数の相関は Spearman の順位相関係数で分析した。PN の予測は receiver operating characteristic (ROC) 曲線にて分析し、area under curve (AUC) とカットオフ値を決定した。P 値は 0.05 未満を統計学的な有意差ありとした。

【結果】

PN(-)群と PN(+)群において、年齢・性別・body mass index (BMI) は両群とも同様だった(Table 1)。

DECT 像、病理像における PAL around the RHA に該当する領域を Fig.3 に示した。

PAL around the RHA の平均 CT 値は、100/140keV いずれも PN(+)群が PN(-)群より有意に高値だった(Fig.4A, Table 2)。PAL around the SMA の平均 CT 値は、PN(+)群と PN(-)群で同等だった。また、BMI と PAL の CT 値の関係を調べると、PN と無関係に、PAL around the RHA/SMA のいずれも平均 CT 値は BMI 高値群で有意に低かった(Table 2)。100/140keV いずれも、PAL around the RHA の平均 CT 値と BMI の間には負の相関があった(100keV; $r=-0.32$, $p<0.01$, 140keV; $r=-0.34$, $p=0.01$)。

BMI の交絡を排除するため、PAL ratio を計算した。平均 CT 値と異なり、100/140keV いずれも PAL ratio は BMI 高値群-低値群間に有意差はなかった(100keV; 1.013 ± 0.019 vs 1.007 ± 0.024 , $p=0.43$, 140keV; 1.006 ± 0.010 vs 1.002 ± 0.016 , $p=0.38$)。

PN に関して、100/140keV いずれも PN(+)群が PN(-)群より有意に PAL ratio は高くなった(100keV; 1.026 ± 0.024 vs 0.999 ± 0.015 , $p<0.01$, 140keV; 1.015 ± 0.015 vs 0.995 ± 0.010 , $p<0.01$) (Fig.4B)。

ROC 解析では、PAL around the RHA の平均 CT 値の AUC は、100keV で 0.698、140keV で 0.702 だった(Fig.5A)。PAL ratio の AUC は、100keV で 0.827、140keV で 0.837 と上昇した(Fig.5B)。

PAL ratio の AUC からカットオフ値を求めると、100keV では 1.009、140keV では 1.005 だった (Table 3)。

【考察】

CT 像における“血管-腫瘍間の低濃度領域”の有無という主観的な従来法と異なり、PAL の CT 値を用いた本手法は客観的評価が可能である。

本手法は膵癌の PN 評価にも応用できる。

BMI の交絡という問題は、PAL ratio により排除できた。

診断能は低管電圧 (100keV) の画像より高管電圧 (140keV) の画像の方が良好であったが差はわずかであり、臨床的には低管電圧のみで十分と考えられる。

本研究の Limitation として、①PN の正確な部位を示せていない、②胆管カテーテルの影響を受ける、の 2 点が挙げられる。

【結語】

CT 画像から PAL を制作し CT 値を抽出する本手法により、肝門部胆管癌の PN を簡便かつ客観的に評価できる。

Table 1 Demographic and baseline characteristics.

	PN(+) <i>n</i> = 20	PN(-) <i>n</i> = 36	<i>p</i>
Age			
Mean ± SD	67 ± 11	65 ± 13	0.75
Sex			
Male	16	19	0.08
Female	4	17	
Body mass index			
Mean ± SD	23 ± 4	22 ± 4	0.94
<25 kg/m ²	17	29	0.96
≥25 kg/m ²	3	7	

PN, perineural invasion

Table 2 Summary of the mean CT numbers of the PAL.

	<i>N</i>	PAL around SMA				PAL around RHA			
		100 keV	<i>p</i>	140 keV	<i>p</i>	100 keV	<i>p</i>	140 keV	<i>p</i>
Body mass index									
<25 kg/m ²	46	103 ± 30	< 0.01	60 ± 19	0.01	111 ± 36	0.02	62 ± 23	0.04
≥25 kg/m ²	10	76 ± 25		44 ± 15		89 ± 18		50 ± 10	
Perineural invasion									
Present	20	95 ± 36	0.60	54 ± 22	0.48	123 ± 33	0.01	70 ± 19	< 0.01
Absent	36	100 ± 28		58 ± 17		98 ± 32		54 ± 21	

PAL, periarterial layer; SMA, the superior mesenteric artery; RHA, the right hepatic artery

Table 3 Summary of distribution of the patients according to cutoff value of the PAL ratio.

	Cutoff	True posi- tive	False posi- tive	False nega- tive	True nega- tive	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Positive predictive value	Negative predictive value
100 keV	1.009	16	10	4	26	0.800	0.722	0.750	0.615	0.867
140 keV	1.005	16	8	4	28	0.800	0.778	0.786	0.667	0.875

PAL, periarterial layer

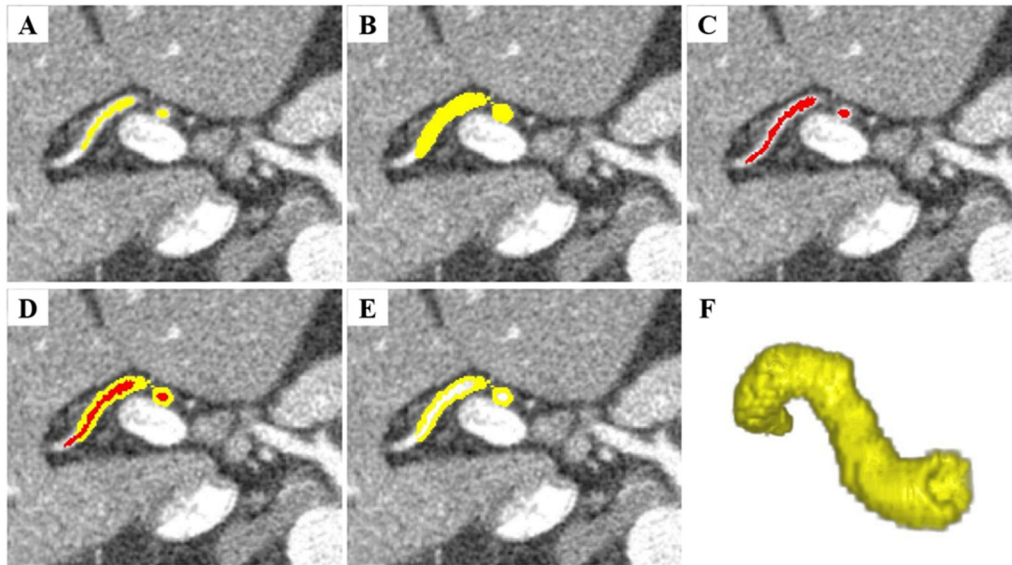


Fig. 1 The preparation of the mask image by PLUTO.

A The target artery was painted and this painted image was defined as “Image a” (red).

B The image defined as “Image b” (blue) was extracted from “Image a” using 2-voxel dilation as a morphological operation.

C To eliminate voxels with excessively high CT numbers, “Image c” was reconstructed by extraction of “Image a”, the biliary catheter or stent, and thick arteries close to the target artery.

D “Image c (yellow)” was subtracted from “Image b” (blue).

E The mask image could be extracted and was defined as the “periarterial layer (PAL)”.

F After reconstruction of a 3D volume rendering image of the PAL, tubularshaped images surrounding the target artery with a 2-voxel thickness (1.25–1.60 mm) could be obtained.

PAL, periarterial layer

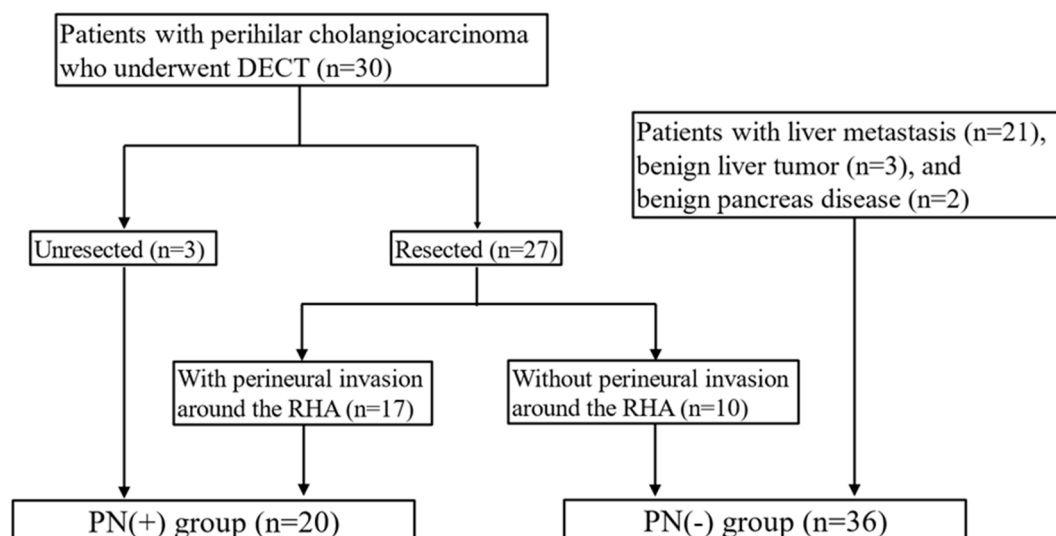


Fig. 2 The patients included in the present study.

DECT, dual-energy computed tomography, PN, perineural invasion, RHA, right hepatic artery

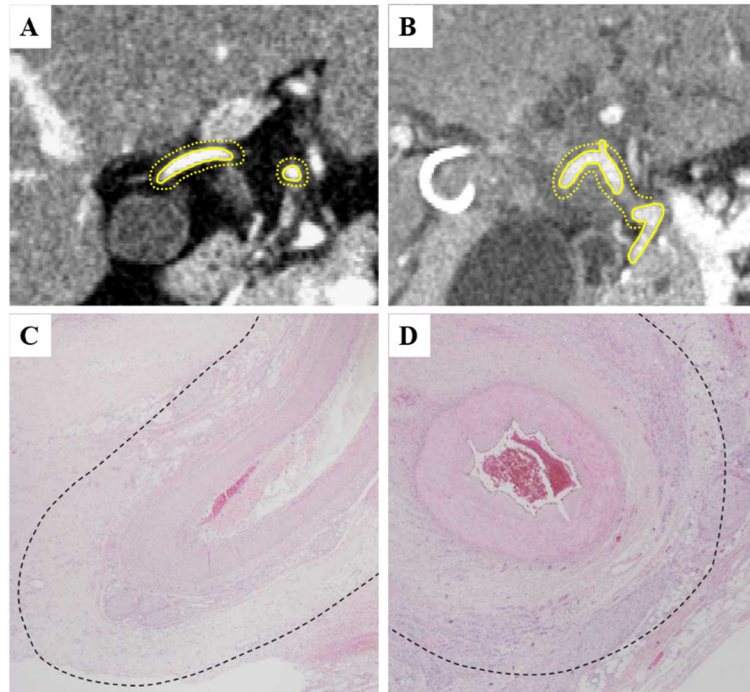


Fig. 3 Comparison of the histological findings with imaging of the PAL. On the DECT of viewer, the range of the PAL was between the outside of the enhanced artery and the inside of the dotted circle. In the PN (-) group (A), the PAL included a non-enhanced area and a minor enhanced area. In the PN (+) group (B), the PAL included minor and highly enhanced areas. On histological findings, the range of the PAL was between the outside of the arterial lumen and the inside of the dotted line. In the PN (-) group (C), the PAL included the nerve cell surrounding the arterial wall but no cancer cells. In the PN (+) group (D), the PAL included perineural invasion surrounding the arterial wall. PAL, periarterial layer, DECT, dual-energy computed tomography, PN, perineural invasion

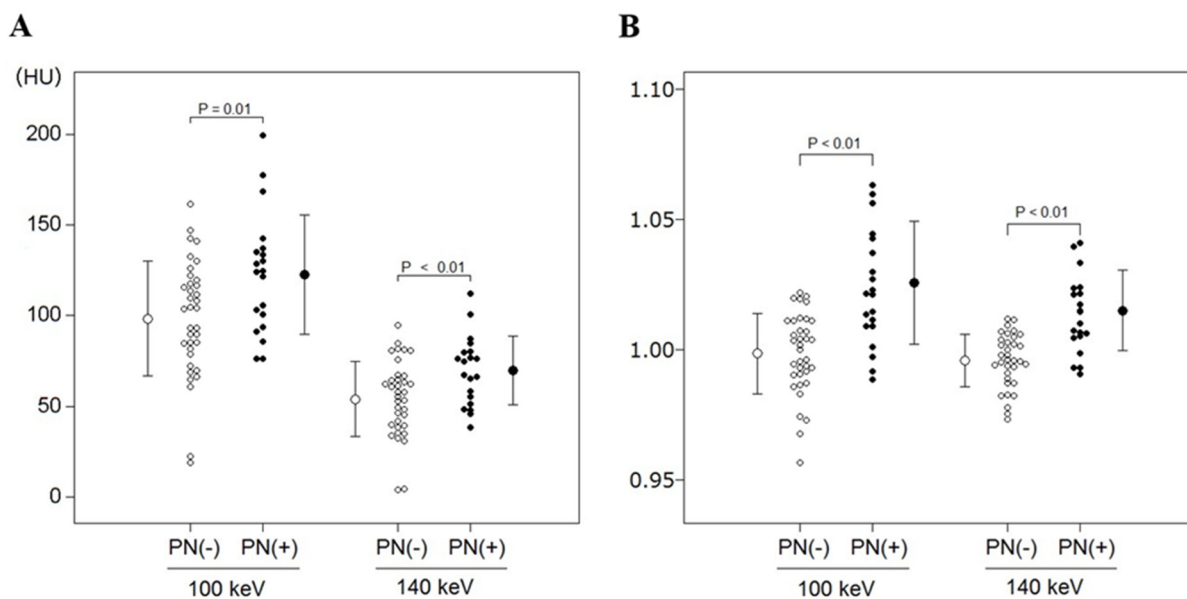


Fig. 4 The CT number of the PAL (A) and the PAL ratio (B) according to presence or absence of perineural invasion. PN, perineural invasion, PAL, periarterial layer, HU, Hounsfield unit

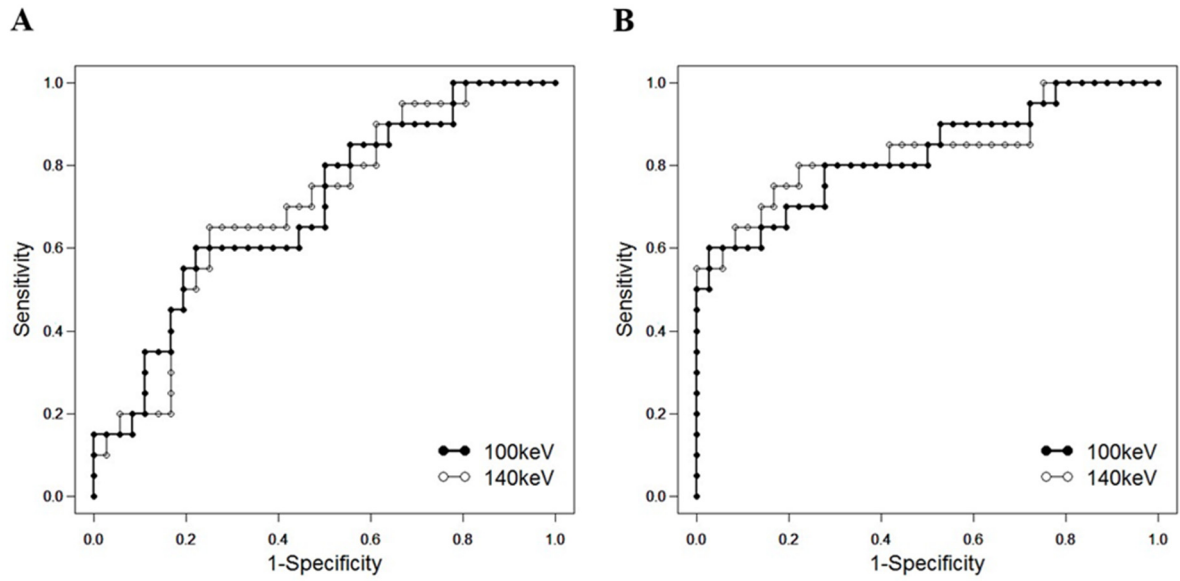


Fig. 5 The receiver operating characteristic curves for the CT number of the PAL around the RHA (A) and the PAL ratio (B). The area under curve (AUC) values for the CT number of the PAL were 0.698 under a 100 keV scan and 0.702 under a 140 keV scan; the AUC values for the PAL ratio were 0.827 under a 100 keV scan and 0.837 under a 140 keV scan.

RHA, right hepatic artery, PAL, periaarterial layer