

学位論文題名

Semiquantitative analysis of C-11 Methionine PET
may distinguish brain tumor recurrence
from radiation necrosis even in small lesions

(C-11メチオニン PET の半定量解析は脳腫瘍再発と
放射線性壊死を小さな病変においても区別できる)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

脳腫瘍に対する放射線治療は、現在広く行われている。放射線治療後の再発病変に対する早期診断と素早い治療開始は非常に重要である。その際、脳腫瘍の再発と放射線治療後の脳壊死の鑑別が問題になる事が多い。脳腫瘍再発と放射線性壊死は MRI 所見、照射から病変出現までの期間、症状が類似しており、早期治療が求められる場合であっても鑑別は非常に困難である。従来から ^{201}Tl -single photon emission computed tomography (SPECT) や ^{18}F -fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) が再発と壊死の鑑別目的で行われてきたが、 ^{201}Tl -SPECT は空間解像度の絶対的不足のため、FDG-PET は脳腫瘍への生理的集積のため、診断精度は高くなかった。一方で必須アミノ酸の一種である methionin を用い、蛋白質合成能を反映する ^{11}C -methionine positron emission tomography (MET-PET) による鑑別の報告が増えてきている。MET-PET の空間解像度は ^{201}Tl -SPECT と比較すると格段に向上し、また FDG-PET のような生理的集積もないため、脳腫瘍再発と壊死の鑑別において高い診断能が報告されている。しかし PET の空間解像度は 6mm 以上であり、MRI の 1mm 以下と比較し非常に低い。小さな病変では partial volume effect (PVE) のため ^{11}C -methionine の集積が過小評価され、脳腫瘍再発早期における MET-PET での再発診断精度が低下する可能性がある。そこで我々は、PVE の影響がある病変に対する MET-PET の診断精度について、研究を行った。

【対象と方法】

この研究に含まれた患者の MET-PET 検査は Siemens EXACT HR+ (シーメンス旭、東京)を用いて brain mode と whole-body mode いずれかの撮像方法で行われた。まず、PVE の影響が出る病変のサイズを決定するために、ファントム実験を行った。7 種類のサイズの球に背景の 4 倍となる濃度の radioisotope を注入し、brain mode と whole-body mode で撮像して PVE の影響を受ける球のサイズを調査した。対象患者は脳腫瘍に対する放射線治療後の経過観察 MRI にて再発が疑われた 29 症例(33 病変)。全員が MET-PET 検査を受け、その画像を maximum standardized uptake value(SUVmax)、lesion-versus-normal ratio (L/N ratio:病変と対側の集積比)を用いて評

価した。病変を病理学的検査或いは臨床経過から再発群と壊死群に分け、それぞれの SUVmax、L/N ratio を比較し、統計学的な解析を行った。

【結果】

ファントム実験の結果から、brain mode では直径 20mm 未満、whole-body mode では直径 30mm 未満の病変を、PVE の影響を受ける PVE affected lesion と定義した。全 33 病変の最終診断は、22 例が脳腫瘍再発、11 例が放射線性壊死であった。そのうち PVE affected lesion と定義された病変は 22 例(再発 13 例、壊死 9 例)であった。全病変では、再発の SUVmax (1.93 ± 0.75) は、壊死 (1.44 ± 0.49) より有意に高かった ($p < 0.05$)。L/N ratio も再発 (1.71 ± 0.48) が壊死 (1.14 ± 0.23) より有意に高かった ($p < 0.01$)。PVE affected lesion では、再発の SUVmax (1.69 ± 0.47) は壊死 (1.34 ± 0.22) と有意差がなかった ($p > 0.05$)。L/N ratio は再発 (1.52 ± 0.32) が壊死 (1.07 ± 0.07) より有意に高かった ($p < 0.01$)。PVE affected lesion においても、L/N ratio は再発と壊死の間で有意な差があった。Receiver operating characteristic (ROC) 解析では、全病変における SUVmax の area under the curve (AUC) が 0.738、L/N ratio の AUC が 0.880 であった。SUVmax 1.4 を閾値とした場合の診断精度は、感度 68.2% (15/22)、特異度 72.7% (8/11)、正診率 69.7% (23/33) で、L/N ratio 1.4 を閾値とした場合の診断精度は、感度 86.4% (19/22)、特異度 90.9% (10/11)、正診率 87.9% (29/33) であった。PVE affected lesion における SUVmax の AUC は 0.718、L/N ratio の AUC は 0.897 であった。SUVmax 1.4 を閾値とした場合の診断精度は、感度 61.5% (8/13)、特異度 77.8% (7/9)、正診率 68.2% (15/22) で、L/N ratio 1.4 を閾値とした場合の診断精度は、感度 76.9% (10/13)、特異度 100% (9/9)、正診率 86.4% (19/22) であった。PVE affected lesion の AUC や感度、特異度、正診率は、いずれも全病変と比較し明らかな低下が見られなかった。

【考察】

この研究で、MET-PET において PVE の影響が出るような小さな病変においても放射線照射後の脳腫瘍再発と放射線性壊死との鑑別が可能である事が示唆された。理由としては、正常脳への集積が低いために、病変が小さくても検出されやすいこと、MET-PET は病変の機能を見る検査であることから、代謝の亢進が検出可能であればサイズにはあまり依存しないこと、また今回の PET 画像の再構成法として、脳機能分野で広く使われている filtered back projection ではなく小さな病変を検出しやすい ordered subset expectation maximization を用いていることが考えられた。今回 SUVmax と L/N ratio の 2 つの評価方法で半定量解析を行ったが、L/N ratio が優れた診断精度を示した。脳への生理的集積が低いながらも個人差が大きい事が SUVmax のばらつきに影響していると思われる。一方 L/N ratio は対側との集積比であるので、生理的集積の個人差が相殺されより高い診断能が得られたと考える。この研究は retrospective であり患者の選択バイアスを避けられない。また症例数が少ないため、原発巣と転移巣、brain mode と whole body mode で診断精度の差を詳細に比較できなかった。

【結論】

MET-PET は、脳腫瘍再発と放射線性壊死を PVE の影響があるような小さな病変においても区別できる。これにより、脳腫瘍に対する放射線治療後の経過観察 MRI で再発と壊死の判断が困難であった場合、小さな病変であっても MET-PET での鑑別が可能であり、より早期の治療選択を可能とする事が期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 寶 金 清 博
副 査 教 授 武 藏 学
副 査 教 授 水 上 尚 典
副 査 教 授 生 駒 一 憲
副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

Semiquantitative analysis of C-11 Methionine PET may distinguish brain tumor recurrence from radiation necrosis even in small lesions

(C-11メチオニン PET の半定量解析は脳腫瘍再発と
放射線性壊死を小さな病変においても区別できる)

脳腫瘍に対する放射線治療後に発生した脳腫瘍の再発と放射線治療後の脳壊死の鑑別において、¹¹C-methionine positron emission tomography (MET-PET) が有用とされている。しかし PET の空間解像度は低く、小さな病変では partial volume effect (PVE) のため ¹¹C-methionine の集積が過小評価され、診断精度が低下する可能性がある。本研究では、PVE の影響がある病変 (PVE affected lesion) に対する MET-PET の診断精度について、研究を行った。33 病変がこの研究に含まれ、そのうち PVE affected lesion は 22 病変であった。PVE affected lesion における病変の診断精度は全病変とほぼ同じであり、サイズが小さいことによる診断精度の低下は見られなかった。MET-PET は、脳腫瘍再発と放射線性壊死を PVE の影響があるような小さな病変においても区別できる。これにより、MET-PET による早期の脳腫瘍再発診断、早期の治療選択を可能とする事が期待される。

質疑応答

- ・炎症病変にも集積するのか。化学療法後の残存病変の検出にも有用か。
炎症にも集積する事がありますが、FDG と比較すると低いので、ある程度鑑別は可能と思われます。
- ・MET の集積機序はオルニチンと似ているが、オルニチン PET ではだめか？
生理的集積の差と、合成の難しさ等が問題になると思います。
- ・組織系による所見に差はないか。
今回の症例数が 33 例と少ないため、組織別に分けると 1 群の数がかなり少なくなってしまう、統計学的な検討ができませんでした。
- ・壊死で MET の集積があった患者はどのくらいいたか。
1 例のみですが、この症例は病理組織検討されず、偽陽性の理由は不明です。

- ・臨床の所見としてはどのように報告するか。
診断精度は 90% 程度ありますが、1 割程度の間違いはある事を念頭に入れレポートすることになると思います。
- ・PET 製剤は多数生み出されていると思うが、新種の PET 製剤が出た場合、それぞれに同様の検討を行っていくのか。
PET 製剤は腫瘍だけでなくホルモンなど様々なものを描出する事ができますが、その中で腫瘍を見るためのもの、さらに脳の評価に優れたものを選び出すとメチオニンが現段階で最も優れている製剤になります。
- ・脳腫瘍へのメチオニン集積差はどのような種類でも大体同じようなものなのか
腫瘍であれば悪性度にかかわらず集積しやすい傾向にあります。
- ・脳疾患での MET-PET のその他への利用法はあるのか。
多発病変を見つけるときに、造影 MR でもわからない腫瘍を見つける事ができる事があります。
- ・実際の MET の検査は 1 回の検査で何回行えるか。
半減期が 20 分と短いこと、1 回の撮像に 10 分以上かかることから、連続して 2-3 件までが行える限度になります。
- ・MET-PET 検査の中で、脳腫瘍再発と壊死の鑑別目的に行われる検査は多いのか。
当院での割合はそれほど多くはないですが、研究目的の検査が非常に多いためと思われます。
- ・小さな病変の限界はどれくらいのサイズか。また PET の精度向上によりさらに小さな病変でも見えるようになるか。
今研究での最小の再発病変は径 8mm で、今の PET の解像度からするとこれより小さな再発病変の検出は難しいと思います。半導体検出器を用いた PET ではより小さな病変も検出できる可能性があります。
- ・MET-PET の臨床的価値は十分にあると考えて良いか。
MET-PET を行える施設に限られますが、目的をしっかりと限定できれば有用性は高いと考えます。
- ・L/N ratio を用いると検査者により結果が異なる場合があるのでは。
ご指摘の通り手動で ROI を置いていますので、検査者による再現性が低いのが L/N ratio を用いた場合の最大の欠点です。
- ・MRI と重ね合わせるとより正確に対側比を出せるのではないか。
ご指摘の通り正確に計測できると思います。現在は PET-CT を用いて MET-PET を行っているため、CT との fusion によりある程度正確にできると考えます。また Normal を対側ではなく脳皮質に複数取る方法もあります。
- ・False negative はなぜ起こるのか。良性腫瘍が false negative になりやすいという事はないか。
False negative はサイズが小さな病変に多く、軽度の集積はあるものの半定量解析では陰性群に割り振られてしまった可能性が高いと考えます。メチオニンは良性腫瘍にも集積しやすく、false negative の原因にはなりにくいように思います。本研究には meningioma が含まれていますが、MET-PET では正診を得ています。

この論文は、Annals of Nuclear Medicine に掲載された。今後 MET-PET を用いて放射線照射後の再発診断を従来よりも早期に正確に行い、必要な治療をより早期に行う事が可能になると期待される。