

学位論文題名

^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO) and new PET system with semiconductor detectors and a depth of interaction (DOI) system for intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharyngeal cancer

(放射線治療抵抗性の低酸素癌細胞に対する最適な線量投与を目標とした、FMISO-PETを使用した放射線治療法の臨床試験確立のための基礎的研究)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 低酸素癌細胞は放射線治療抵抗性であることが知られている。頭頸部癌において、直接腫瘍に計器を穿刺して測定した酸素分圧が低ければ、予後が悪い事が知られている。近年、 ^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO)-positron emission tomography (PET)などの非侵襲的検査である低酸素イメージングが発達してきている。低酸素領域に線量を増加させる事により、治療成績を目指す試みがいくつか提唱されているが、現在、標準的な方法は確立されていない。

ヒトの FMISO-PET における集積の強さを表す際、腫瘍の集積の信号強度を後頸部の筋肉の信号強度で除した値 (tumor-to-muscle (T/M) ratio) を用いる。その正常範囲上限の閾値に関しては、1996 年の Yeh らの報告が一編あるのみである (閾値=1.24)。一方、PET の機器は年々進歩している。特に当施設で開発され、世界で初めて臨床応用された、半導体検出器を用いた PET (半導体 PET) は高い解像度を持ち、ファントムを用いた検証にて、微細な集積の判定において、PET の機器、性能により違いが生じる事が示されている。この半導体 PET の FMISO における臨床応用の報告はない。ヒト FMISO-PET においても、T/M ratio の閾値において PET の機器により違いが生じる可能性があると考えられた。また、その違いが、FMISO-PET を使用した放射線治療にどのくらい影響を与えるのかも临床上重要であり、検証する必要があると考えられた。

一方、FMISO-PET を使用した放射線治療の臨床応用において、FMISO 集積部位への適切な線量投与の、より具体的な方法の確立が重要と考えられた。現在の標準治療である強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy: IMRT) を施行した上咽頭癌患者において、T/M ratio を用いた FMISO の集積の程度と、標準治療後の予後との関連を示した報告はないため、これを検証し、FMISO 集積部位への適切な線量投与の方法を検討する事が必要と考えられた。

【対象と方法】 2008 年 4 月から 2011 年 3 月で、40 例の頭頸部腫瘍患者に FMISO-PET を施行した。24 人が上咽頭癌以外の患者で、コントロールグループと定義された。16 人が上咽頭癌患者で、上咽頭癌グループと定義された。半導体 PET および当施設の臨床機であるシンチレーターPET を使用して、コントロールグループにおいて FMISO-PET を撮像した (10 例が半導体 PET のみ、10 例がシンチレーターPET のみ、4 例が半導体 PET 及びシンチレーターPET 両方)。約 400MBq の ^{18}F -FMISO を経静脈的に投与し、4 時間後に撮像を開始した。上咽頭部および後頸部の筋における FMISO の集積を計測し、nasopharynx-to-muscle (N/M) ratio を計算した。正規性の検定後、N/M ratio の

正常範囲の上限閾値を平均値 + 標準偏差 x 1.96 で規定した。この値が、それぞれの PET における、上咽頭癌における T/M ratio の正常範囲の上限閾値と規定した。一方、上咽頭癌グループ 16 例において、標準治療前に FMISO-PET を撮像した (12 例が両 PET、4 例が半導体 PET でのみ)。肉眼的腫瘍体積である gross tumor volume (GTV) 内部において、FMISO-PET の集積が、上記で計算された T/M ratio の上限閾値よりも強い部分を、低酸素を表す FMISO 異常集積領域 (hypoxic region in GTV: GTVh) と規定した。両 PET で撮像された 12 例において、それぞれの PET で撮像された FMISO-PET 画像をもちいて GTVh を規定し (半導体 PET のものを ${}_{semiPET}GTVh$ 、シンチレーター PET のものを ${}_{scinPET}GTVh$)、両者の体積を比較した。次に、上咽頭癌グループ 16 例のうち、半導体 PET およびシンチレーター PET 両方で FMISO-PET が撮像され、異常集積があると判定された 10 例を対象として、それぞれの PET で規定された GTVh に対して、標準線量 70Gy の 120% である 84Gy を投与する IMRT のシミュレーションプランを作成した。Planning target volume (PTV) やリスク臓器の dose-volume histogram (DVH) を解析することによりそれぞれのプランを比較した。最後に、上咽頭癌グループ 16 例において、標準治療が施行され、1 年以上フォローアップされている患者において、治療前 FMISO-PET と局所再発および生存の関係を検討した。

【結果】 半導体 PET およびシンチレーター PET における上咽頭癌の T/M ratio の閾値は 1.35 および 1.23 であった。この閾値をもとに設定された腫瘍内部の FMISO-PET 異常集積領域は、半導体 PET で 1.5 ± 1.6 cc、シンチレーター PET で 4.7 ± 4.6 cc であり、前者は後者よりも有意に体積が小さかった ($P=0.0020$)。半導体 PET で設定された FMISO 異常集積領域に対するプランは 10 例中全ての症例で作成できたが、シンチレーター PET でのプランは脳幹の線量制限により 10 例中 1 例で作成不能であった。プランの内容の比較において、PTV の高線量域の体積と正常臓器の線量において、半導体 PET を用いたプランの方がシンチレーター PET を用いたプランよりも有意に低かった。上咽頭癌 10 例中 8 例で治療前に FMISO の異常集積が存在した。そのうち 3 例が局所再発し、再発例の 1 例が死亡した。一方、FMISO の異常集積が存在した 8 例中、残りの 5 例は再発していない。また、FMISO の異常集積が存在しなかった 2 例は再発していない。

【考察】 PET に機器による GTVh の体積の違いに関して、シンチレーター PET よりも半導体 PET の空間分解能が高く、散乱フラクションが低い、つまりノイズが少ない。これにより FMISO 異常集積領域が小さく規定されたものと考えられた。より精度の高い半導体 PET の方が、腫瘍内部の低酸素領域をより正確に表している可能性が示唆された。FMISO 異常集積領域に対する線量増加のシミュレーションに関して、PET 機器の違いはプラン作成の実現可能性及びそのプランの内容に影響を与えることがあきらかになった。治療前 FMISO-PET と治療後の経過の関連について、治療前に FMISO が異常集積した群に対し、治療強度を上げる必要性が示唆される一方で、それが、治療前に FMISO が異常集積した全ての症例当てはまるわけではないこと、及び、逆に FMISO 集積部位以外の治療強度を下げる可能性も示唆された。

【結論】 世界で初めて、 ${}^{18}F$ -FMISO を用いた半導体 PET の臨床応用に関する研究を行った。放射線治療抵抗性の低酸素癌細胞に対する最適な線量投与を目標とした、FMISO-PET を使用した放射線治療法の臨床試験確立のための研究を行い、その基礎となる知見を得た。

学位論文審査の要旨

主査	教授	平野	聡
副査	教授	秋田	弘俊
副査	准教授	篠原	信雄
副査	教授	白土	博樹

学位論文題名

^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO) and new PET system with semiconductor detectors and a depth of interaction (DOI) system for intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharyngeal cancer

(放射線治療抵抗性の低酸素癌細胞に対する最適な線量投与を目標とした、FMISO-PETを使用した放射線治療法の臨床試験確立のための基礎的研究)

低酸素癌細胞は放射線治療抵抗性であることが知られている。近年 ^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO)-positron emission tomography (PET)などの低酸素イメージングが発達してきている。また、当施設では半導体検出器を用いたPET(半導体PET)が開発され、ファントムを用いた検証にてその精度の高さが報告されている。本研究はFMISO-PETを使用した放射線治療法確立のためのものであり、PET機器の違いが放射線治療にもたらす影響、及び半導体PETの有用性が示されたものである。学位審査は4名の審査員により非公開で行われ、申請者の発表後、質疑応答が行われた。

秋田教授よりFMISO-PETの再現性に関わる因子が問われた。申請者は一つ目の因子としてFMISO集積の判定方法をあげた。FMISO-PETの再現性を疑問視する過去の報告はtumor-to-blood ratioを用いていたが、採血の手技に伴う血液サンプルのFMISO濃度の変化の可能性がある、これが原因で再現性が認められなかった可能性があると回答した。また、二つ目の因子として従来の4mm以上の空間分解能を持つPETでは正確な評価が出来ず、再現性の評価を難しくしている可能性があるという回答した。

篠原准教授より半導体PETでとらえた低酸素領域がシンチレーターPETでとらえた低酸素領域よりも正確であるという根拠が尋ねられた。申請者はファントム実験におけるPETの精度検証に

関して空間分解能、エネルギー分解能、散乱フラクシオンなど複数の項目において半導体 PET がシンチレーターPET よりも優れており、精度が高いと判断されていると回答した。続いて腫瘍内部の FMISO 集積の heterogeneity の有無、及び heterogeneity があつた場合の集積判定方法が質問された。申請者は上咽頭癌症例において腫瘍内部に heterogeneity は存在し、少しでも異常集積があれば異常集積ありとして判定したと回答した。さらに放射線治療後の毛細血管障害により FMISO 集積が増加する可能性について問われた。申請者はその可能性が十分にあると回答したが、毛細血管障害およびその周囲細胞の低酸素化に関して、PET でとらえられるサイズかどうかの検証が必要だと回答した。

白土教授よりコントロール群で半導体 PET の閾値がシンチレーターPET よりも高い理由が問われた。申請者は半導体 PET の群で、S/N 比向上に伴い、集積の強さの平均値が高い値に偏移したため、そのような結果となつたことが示唆されたと回答した。

平野教授より、まず FMISO 集積の機序が問われた。申請者は拡散によって FMISO が細胞内に入り、低酸素状況下で酸化/還元反応後、細胞内分子との結合によって細胞内に集積する機序を説明した。続いて低酸素の定義が問われたが、少なくとも放射線治療の分野では細胞レベルで放射線治療の感受性が下がってくる 10mmHg 以下が一つの定義だと回答した。続いて FMISO 集積と血中ヘモグロビン濃度との関連が質問された。申請者は現在 FMISO-PET 撮像において血中ヘモグロビンの値による補正は行われていない事実が報告されたが、この点に関する知識不足が見られた。続いて頭頸部癌において過去の腫瘍の穿刺による直接測定法では正確な腫瘍全体の低酸素を把握できていない可能性が指摘された。申請者はその可能性は十分にあると回答した。その他、モンテカルロシミュレーションの報告についてその具体的方法について、また、閾値の決め方と症例数の妥当性について質問があつたが申請者は過去の報告を引用しながら、適確に回答した。

本研究は、臨床応用が難しい PET 画像を用いた放射線治療の分野において、FMISO-PET を用いた放射線治療における PET 機器の重要性、および半導体 PET の有用性を示したものであり、PET 画像を用いた放射線治療の実現に向けて大きく貢献したと認められる。

審査員一同は、この成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども合わせて申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。