

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 安田 耕一

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)

【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。この値を、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 T/M ratio が、上記で計算された T/M ratio の上限閾値よりも高い部分を、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 $_{\text{semiPET}}$ GTVh、シンチレーター PET のものを $_{\text{scinPET}}$ 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 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。また、今回の研究内容は、 ^{18}F -FMISO を用いた半導体 PET の臨床応用に関する、世界で初めての報告となる。

【結論】 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。