

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 FDG-PET の直腸癌への臨床応用
— 半定量手法の標準化と予後の予測指標としての評価—

氏名 奥 真 也

近年、直腸癌の発生数は増加の一途をたどっており、その原因は主に日本人の生活パターンおよび食生活の欧米化であると考えられている。直腸癌の根治治療は主に外科的手術であるが、補助放射線治療および化学療法が広く行われている。

再発転移の予測因子として確立されているものは多くない。術前放射線治療を施行する場合、経過中に腫瘍の生理学的振舞いに変化が生ずるため、治療による効果を解剖学的画像で判定することは難しい。

一方、fluoro-18-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) は、糖代謝率を直接測定でき、広く用いられている。

絶対値定量法は、患者と術者の両方に負担を強いる動静脈採血あるいは長時間撮影が必要である。

生理学的な直接の意味を有しない「半定量法」である standardized uptake value (SUV) の算出では、静注後撮影開始時刻、体重補正法、関心領域設定等の条件を一定にする必要があるにも拘らず、様々な方法で行われている。

比較的侵襲の少ない SUV 算出の手法が確立すれば、検査の効率を犠牲にせずに定量性を確保することができる。

第一部では、低侵襲的で絶対値定量と同等の意義を有する SUV について、絶対値定量との相関性を確認し、FDG 静注後の計測のタイミングおよび関心領域の設定法の標準化を行い、また、SUV の体重補正法を比較検討した。第二部では、SUV の臨床応用として、術前放射線照射施行直腸癌の手術例について、予後予測の指標としての有用性を評価した。

第一部

半定量法 SUV の標準化

目的

腫瘍性疾患の SUV 評価を行う際に必要となる諸条件、静注後の撮影開始時刻、関心領域 (region of interest、ROI) の設定法および体重補正法等の標準化を目指す。

ROI の設定法 3 法、静注後撮影開始時刻 6 種、および体重補正 3 種について、絶対値定量との相関および算出値の安定性について調べた。

対象と方法

下部直腸領域直腸癌の 40 例 (男性 27、女性 13 例、年齢 40-77 歳、平均 60.0 歳、中央値 63.0 歳) を対象とした。全ての患者について、書面による informed consent を取得した。病変の病理学的診断は 36 例で adenocarcinoma であり、内 29 例が well differentiated、6 例が moderately differentiated、1 例が poorly differentiated であった。また、2 例が mucinous、2 例が unknown とされた。

根治術前の術前放射線療法の前後に計 2 回の FDG-PET を施行した。

333 ないし 444 MBq の FDG を肘静脈から注射した。静注直後から 36 分間の dynamic acquisition を胸部について施行し、引き続いて 20 分間 (5 分×4 frames) の腫瘍部の dynamic acquisition と静注後 60 分の時点から 6 分間の static 撮影を行った。

二つ目の dynamic acquisition 中の 5 点と static 画像より、各 ROI について糖利用率定数および SUV を算出した

画像再構成は 128 × 128 マトリクスで、Hanning フィルターのカットオフ周波数を 0.3、filtered backprojection algorithm を用いた。腫瘍、大臀筋、総腸骨動脈、および膀胱部に対して ROI を設定した。

ROI は腫瘍部内であつピーク部の 30%以上 50%以下の値を示す領域に 2 mm × 2 mm の矩形 ROI を 2-8 個合算したもの (ROI1)、同 4mm × 4mm ROI (ROI2) および腫瘍部あるいは各臓器に画素数 44 ないし 99 の範囲で成る不斉形 ROI (ROI3) の 3 種を作成した。

5 名の術者が作成した計 100 個の ROI の半定量値について変動係数 (coefficient of variance、CV) を調べた。

以下に示す SUV-bw および理想体重 (ibw) と lean body mass (lbm) に基づいた SUV-ibw と SUV-lbm を算出した。

$SUV-bw = \text{decay corrected PET value} / (\text{injected dose} / \text{body weight})$

分布に正規性のある場合は Pearson の相関係数検定、それ以外は Spearman の順位相関検定を用いた。ROI 設定のばらつきの評価に CV を比較した。

結果

体重と SUV-bw、SUV-ibw および SUV-lbm との間の相関係数はいずれも統計学的に有意ではなかった。

$t = 63$ を固定すると、ROI3 で CV は最大となり、ROI1 で最小になったが、ROI2 で差はなかった (6.87%、7.27% および 8.62%)。

ROI の形状によらず $t = 42$ では $t = 63$ に比して相関は低かったが統計学的有意は保たれていた。

考察

FDG-PET が普及するにつれ、煩雑な絶対値算出には問題が指摘される傾向にあった。一方、SUV には、良悪性鑑別あるいは初期治療効果に用いる報告があり、指標として有用性があると考えられた。

本研究は体重が多い被検者を含まず、SUV-bw が SUV-1bm よりも優れているという結論は導けなかったが、少なくとも SUV-1bm が勝っていることを示す結果ではなかった。SUV-1bm の妥当性に関して更に検討が必要である。

ROI1 がピークカウント付近を避けて設定できること、術者間の再現性が高いことによつて用手的な方法の中では優れていた。

SUV の susceptibility が SUV の概念自体に内在する問題ではなく、一定の条件のもとでは十分な意味がある可能性が明らかとなった。

静注後 60 分の SUV の妥当性が示された。

結論

SUV-1bm と SUV-bw とは体重とは無相関であり、優劣はなかった。ただし、一般的な広い体重範囲に対応できる SUV-1bm が標準的方法として妥当である可能性がある。

静注後の撮影時間については、60 分後近辺が適当と考えられた。

ROI1 が最も安定していたが、ROI2 も使用に耐える安定性を示した。

第二部

直腸癌の予後予測の指標としての FDG-PET の SUV の評価

目的

半定量評価を行う際の諸条件を踏まえた上で、腫瘍性疾患において FDG-PET を長期予後の予測因子として検討する。

対象と方法

第一部と同じ 40 例を対象とした。

前後対向二門全骨盤照射全 50 Gy の術前放射線照射を施行した。全例で放射線照射後に直腸癌切除術を施行した。分化度、脈管浸潤、リンパ管浸潤、顕微鏡的残存およびリンパ節転移を調べた。

全例で術前放射線治療の直前と 3-5 週間後の 2 回の検査を施行した。方法は第一部と同一である。

放射線照射前後の SUV-bw を算出し、SUV-bw1、SUV-bw2 とした。

等分散の場合、対応のない Student の *t* 検定、等分散でない場合は Welch の *t* 検定を用いた。 $P < 0.05$ を統計学的に有意とみなした。

SUV-bw1、SUV-bw2 および SUV-bw2 / SUV-bw1 を検討した。感度、特異度、尤度比および正診率を SUV-bw の閾値を変えて調べ、また、SUV-bw の判定閾値の決定について、receiver-operator-characteristics (ROC) 解析を行った。

結果

予後観察期間の平均値は 3.33 年 (1.38 ないし 5.88 年) であった。40 例のうち、4 例で局所再発を認め、13 例で遠隔転移を認めた。

SUV-bw1、SUV-bw2、SUV-bw2 / SUV-bw1 のいずれにもどの組織型間でも統計学的有意差はなかった。SUV-bw1 および SUV-bw2 は有意差を示さなかった。

SUV-bw2 は再発のある群と再発のない群の間に統計学的な有意差を認めた ($P = 0.0466$)。他方、SUV-bw1 および SUV-bw2 / SUV-bw1 比は再発あり・なし群間で統計学的な有意差を認めなかった ($P = 0.599$ および $P = 0.287$)。

SUV-bw2 について ROC 解析を施行し、再発群と再発なし群を峻別する閾値は、3.11 から 3.16 の間にあるものと考えられた。閾値 2.8 から 3.5 について陽性尤度比と正診率を評価し、閾値 3.2 でこれらが最大になった (1.60 および 62.5%)。

考察

以上の結果は、SUV-bw2 が良好な予後予測の指標であることを示している。

高い SUV-bw2 値は、高い SUV-bw1 値と引き続く SUV-bw 変化 (SUV-bw2 / SUV-bw1 に相当) の組み合わせと見ることもできる。

直観的には、SUV-bw1 あるいは SUV-bw2 / SUV-bw1 がより予後に関連しそうである。前者は未治療の状態の腫瘍の活性を直接に反映する指標であり、また、後者は補助化学治療の効果を数値化したものであるからである。しかし、本研究の結果は、SUV-bw2 が再発率とよく関連し、SUV-bw2 が高い症例については、再発の高リスク群として慎重に経過観察すべきであることを示している。SUV-bw2 = 3.2 が再発・転移の高リスク群と低リスク群をよく峻別することがわかる。高い SUV-bw2 が以下の二つの意味を有する。すなわち、(1) SUV-bw1、照射前の SUV-bw が高い、(2) SUV-bw が治療によって減少しない、である。これらの二項に対応する SUV-bw1 も SUV-bw2 / SUV-bw1 も再発率に有意に関連しない。SUV-bw2 が、上記の二つの意味を適切に反映するよき予後の指標である可能性が示唆された。

結論

放射線照射後の SUV-bw2 によって直腸癌の長期予後の予測が可能である可能性が示唆された。

SUV-bw2 が 3.2 以上の患者群については、高リスク群として経過観察をするプロトコールに有用性がある可能性があると考えられた。

総合考察

半定量法の至適撮影条件および算出条件を明らかにできた。

半定量法の臨床応用における議論が重要視されていなかった点を変革させうる土的土台を提唱できたことは有用である。

後半では、直腸癌における SUV の有用性を、長期間の経過観察との関連において調べた。

本研究の範囲では、術前照射後の SUV による予後の判定が有用であると断じられない。しかし、照射後の糖代謝が重要である、というのは重大な示唆であり、今後、直腸癌以外の腫瘍についても同様に、術前補助療法後の SUV を検討し、この性質を更に明らかにできることを期待する。

まとめ

FDG-PET の直腸癌への臨床応用について検討した。

半定量法 standardized uptake value について、関心領域、腫瘍集積時間および体重補正法に関する至適な条件を検討した。

直腸癌の根治手術に際して術前放射線治療を施行する場合、放射線治療後の FDG-PET における SUV を用いた判定が、長期予後の予測因子として有用である可能性があると考えられた。