

令和元年6月13日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16412

研究課題名(和文) FDG/FMISO PETのtexture解析による脳腫瘍の新たな診断法の確立

研究課題名(英文) FDG/FMISO PET evaluation for brain tumor with texture analysis

研究代表者

小林 健太郎 (Kobayashi, Kentaro)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：70756311

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：北海道大学病院で2015年3月以前にFDG PETおよびFMISO PETを撮像された悪性神経膠腫53例のうち、単一のPET機器で撮像された26症例で検討を行った。その結果、36種類のTextureの指標のうち、21種類が、FMISO集積の有無、すなわち低酸素のある群とない群との間に有意差を示し、FDG PET画像から低酸素の有無を予測できる可能性が示された。一方で従来の指標であるSUVmax値や単純な集積体積を示すMTV (metabolic tumor volume)は有意差を示さなかった。なお、全体では65症例が集まっており、現在解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原発性脳腫瘍の臨床において、糖代謝を画像化するF-18 fluorodeoxyglucose(FDG)および低酸素を画像化するF-18 fluoromisonidazole (FMISO)を用いたポジトロン断層撮影法(PET)を比較することにより、FDG PETの情報からFMISO PETの低酸素情報を予測できる可能性が示唆され、ごく一部の施設でしか施行できないFMISO PETに対して、FDG PETが代替手段となり得る。

研究成果の概要(英文)：Among 53 malignant gliomas that were imaged by FDG PET and FMISO PET before March 2015 at Hokkaido University Hospital, the study was conducted in 26 cases imaged with a single PET device. As a result, 21 types out of 36 types of Texture Index show significant difference between the presence or absence of FMISO accumulation, that is, the group with and without hypoxia, and the presence or absence of hypoxia can be predicted from the FDG PET image Possibility was shown. On the other hand, the conventional index SUVmax value and MTV (metabolic tumor volume) showing a simple accumulation volume did not show a significant difference. As a whole, 65 cases have been collected and are currently under analysis.

研究分野：核医学

キーワード：脳腫瘍 PET 核医学 低酸素 テクスチャー解析 FDG FMISO

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳神経細胞は神経膠細胞と呼ばれる細胞により支持され、神経膠細胞から発生する悪性腫瘍を神経膠腫(glioma)と呼び、脳腫瘍のおよそ 50%を占める。WHO 分類(2016 年)によれば神経膠腫は、悪性度(grade)が I-IV に分類され、grade が高くなるほど予後不良である。とりわけ grade IV に分類される神経膠芽腫(glioblastoma)は手術・放射線・化学療法による集学的治療を行っても生存期間中央値は約 14 ヶ月と極めて予後不良であり(Van Meir EG et al. CA Cancer J Clin 2010)、Grade III 以下の神経膠腫との間に明らかな生命予後の差があるため、正しい悪性度診断が必須である。

現在までに、神経膠腫の画像診断における PET の有用性が多数報告されている。神経膠腫の grade が高いほど FDG 集積が強くなることはよく知られているが、実際には grade IV と grade III は両者とも FDG 集積が高く、オーバーラップする症例が多いため、画像診断では鑑別が難しい。このため開頭手術、組織採取による病理診断は必須であるが、脳外科手術自体が侵襲となり、生命予後を悪化させることが少なくない。従って、可能な限り手術を行わない非侵襲的かつ正確な診断法が臨床現場では強く望まれている。

我々は低酸素イメージング製剤である FMISO が grade IV には強く集積し、grade III 以下の glioma には有意な集積を示さないことを明らかにし、鑑別診断に有用であることを示した。(Hirata et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging.2012) 病理組織学的には、grade IV は小壊死巣を取り囲むように細胞が柵状に配列する pseudopalisading を有し、微小血管の増生が顕著で、腫瘍細胞の核は大小不同で多数の分裂像が観察される。つまり壊死周囲に存在する酸素供給が十分ではない細胞と異常増殖を示す細胞が低酸素状態に陥っていると考えられる。しかし、FMISO を使用できる施設はごく限られているため、他の modality による低酸素評価法の確立は急務である。さらに脳腫瘍の分類として新たに WHO2016 分類(David N. Louis Acta Neuropathol(2016) 131:803-820)が提唱されたが、これには 1p/19q 共欠失の有無、IDH mutation の有無といった情報が必須であり、現在の画像診断ではこれらの因子を予測する方法は確立されていないため PET による新たな診断法の確立が望まれる。

近年、texture 解析による病変内のトレーサー分布の評価が注目され、論文が急増している。従来、PET 画像において集積度を表す指標は、maximum of standardized uptake value (SUVmax)が事実上の標準であったが、これは腫瘍内のごく小範囲である画像上の 1 ピクセルのみを反映する指標であるため、腫瘍の鑑別や悪性度の判定には限界があった。texture 解析は、人間の感覚で言う、粗い、滑らか、絹のような光沢、でこぼこ、などのような特徴を、ピクセル強度の空間的な変動の関数として数量化する手法であり、腫瘍全体の評価を行うことが可能である。腫瘍内に存在する高度の低酸素部分には散在的に壊死が見られるが、壊死自体には糖代謝がなく、その周辺では hypoxia inducible factor-1 や glucose transporter (GLUT)の発現亢進を介して、嫌氣的な解糖系にエネルギー産生を依存する(ワールブルク効果)ため、必然的にグルコースの需要が高まり、FDG の集積が高まると考えられる。つまり、低糖代謝(壊死部分)と高糖代謝(壊死周囲)が近接して不均一に分布するため、FDG 集積の texture 解析の指標から腫瘍内の低酸素の有無を予測できる可能性がある。さらに WHO2016 分類で必須となった腫瘍の種々の遺伝子異常が、FDG 集積の分布に影響を及ぼす可能性も考えられる。脳腫瘍の中で grade IV と中枢神経原発悪性リンパ腫はいずれも FDG の高集積を示すことがよく知られているが、FDG PET 上は腫瘍内が前者は不均一、後者は均一な傾向にあるこの点に着目し、申請者は texture 解析によって両者を高い精度で鑑別できることを 2015 年米国核医学会で報告した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、原発性脳腫瘍の臨床において、糖代謝を画像化する F-18 fluorodeoxyglucose(FDG)および低酸素を画像化する F-18 fluoromisonidazole(FMISO)を用いたポジトロン断層撮影法(PET)により、新たな診断法を構築することである。本研究では近年注目されている Texture 解析の手法を用いた FDG PET の情報から FMISO PET の低酸素情報を予測できるかどうかを検討し、ごく一部の施設でしか施行できない FMISO PET に対して、FDG PET が代替手段となり得るかを明らかにする。

3. 研究の方法

悪性神経膠腫の患者に対して施行された FDG PET、FMISO PET 画像を用いて、以下の 2 つの項目を検討する。

- (1) FDG PET 画像に対して texture 解析を行う。texture 解析は種類が非常に多く、解析条件も様々であるため、これまで報告されてきた解析法を網羅的に試行し、再現性が高く、なおかつ FMISO PET の結果を予測しうる指標を探索する。
- (2) FDG PET から予測した FMISO PET が、実際の FMISO PET の結果と同様に、病理組織

の特徴を反映し、なおかつ患者予後を反映するかどうかを、サポートベクターマシンや深層学習などの手法を用いて数理的に検討する。

4. 研究成果

北海道大学病院で2015年3月以前にFDG PETおよびFMISO PETを撮像された悪性神経膠腫53例のうち、単一のPET機器で撮像された26症例で検討を行った。その結果、36種類のTextureの指標のうち、21種類が、FMISO集積の有無、すなわち低酸素のある群とない群との間に有意差を示し、FDG PET画像から低酸素の有無を予測できる可能性が示された。一方で従来の指標であるSUVmax値や単純な集積体積を示すMTV(metabolic tumor volume)は有意差を示さなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 1件)

Kentaro Kobayashi, Kenji Hirata¹, Shunsuke Terasaka, Hiroyuki Kobayashi, Shigeru Yamaguchi, Osamu Manabe, Takuya Toyonaga, Tohru Shiga, Nagara Tamaki

Texture analysis of ¹⁸F-FDG PET may help differentiate glioblastoma from lower grade glioma.

Society of nuclear medicine & molecular imaging 2018 June 23-26

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。