

平成 21 年 5 月 27 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591461
 研究課題名（和文） PET - CT 融合画像を用いた放射線治療計画の開発
 研究課題名（英文） Development of Radiation-Therapy Planning
 Using FDG-PET/CT Fused Imaging
 研究代表者
 村上 龍次（MURAKAMI RYUJI）
 熊本大学・医学部附属病院・准教授
 研究者番号：90295147

研究成果の概要： 模擬病巣および PET 用放射性薬剤（FDG）を用いた基礎的研究において、描出能は病巣の大きさおよび周囲 RI カウントの影響を受けた。臨床評価における小病巣の過小評価および周囲炎症による過大評価が基礎的に明らかとなり、腫瘍-非腫瘍境界の閾値は症例毎に定める必要性が示唆された。FDG-PET を臨床応用したリンパ節転移の診断では、小径のリンパ節における閾値は低値を要した。位置情報を加味した三次元的腫瘍体積評価に関して、通常の臨床情報に PET-CT を追加することによる観察者間での差異の軽減が明らかとなった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線治療学、放射線治療計画、ポジトロン断層撮像(PET)

1. 研究開始当初の背景

(1) 放射線治療の重要性

悪性腫瘍患者の増加および治療後の生活の質（QOL）に対する関心から臓器の形態と機能を温存できる（切らずに治す）放射線治療への関心が高まっている。今後も対象症例の増加が予想され、放射線治療の標準化は癌治療における重要課題である。画像診断の進歩と照射技術の開発によって、病巣に線量を集中させる高精度放射線治療が普及し、悪性腫瘍の浸潤範囲（腫瘍体積）の正確な把握も重要になった。

(2) 腫瘍体積の画像評価

画像診断には、良悪性の鑑別だけでなく、腫瘍・非腫瘍の境界、浸潤範囲など位置情報を加味した三次元的腫瘍体積の評価が求められている。悪性腫瘍の多くは浸潤性発育を呈し、境界不整・不明瞭で、腫瘍体積の評価が困難なことも少なくない。特に、頭頸部では、複雑に近接する様々な周囲正常組織（筋肉、唾液腺、骨、脊髄など）と腫瘍を鑑別する必要がある。従来の形態画像では、CT 値、信号強度、増強効果などが腫瘍体積の視覚的評価に利用されてきた。しかしながら、形態

変化のない腫瘍浸潤は指摘不可能である。臨床画像の視覚的評価においては、観察者による差異(human error)も無視できない。三次元的腫瘍体積の評価は観察者間でのバラツキが大きく、形態画像による一致率は 50%程度である。通常行われている形態画像に基づいた放射線治療計画では、観察者による照射範囲のバラツキが避けられない。

(3) 機能画像と形態画像の融合

悪性腫瘍の悪性度や浸潤範囲に関する画像評価として、造影ダイナミック画像、拡散強調 MRI、単光子放射線コンピュータ断層画像(SPECT)など機能画像の応用が研究されている。機能画像では、形態変化のない腫瘍浸潤も評価可能と考えられる。さらに、機能画像では、PET の標準摂取率(SUV)、拡散強調 MRI における見かけの拡散係数(ADC)など定量的評価(客観的評価)も可能である。糖代謝を画像化する FDG-PET の応用によって診断能の更なる向上が期待されるが、PET の空間分解能では位置情報が不十分と考えられてきた。機能画像に形態画像を融合することによって、形態画像の位置情報を加味した評価が可能である。しかし、別々に撮像された機能画像と形態画像の融合では、体位による誤差(setup error)が厳密な評価では問題となる。検査機器の理工学的進歩によって、一体型 PET-CT 撮像装置が開発され、機能画像と形態画像の同時撮像が可能になり、精確な腫瘍体積評価および高精度放射線治療への応用が期待される。

(4) PET-CT 融合画像の問題点

PET-CT 融合画像は最先端の画像診断技術であり、放射線診断学の分野においても研究や開発を必要とする領域である。PET-CT 融合画像を用いても実際の描出能は様々であり、病巣の部位や大きさ、周囲正常組織の状態などの影響を受ける。さらに、体内の生理的動きに伴う腫瘍体積の移動や画像所見の変化(アーチファクト)も考慮する必要がある。高精度放射線治療への応用を目指し、PET-CT 融合画像による三次元的腫瘍体の標準的評価法の開発を考案した。

2. 研究の目的

ポジトロン断層撮像(PET)による機能画像と CT の形態画像を組み合わせた融合画像(PET-CT 融合画像)を基礎的および臨床的に検討し、良悪性の鑑別法、位置情報を加味した三次元的腫瘍体積の評価法を開発することを本研究の目的とした。さらに、PET-CT 融合画像の標準的評価法を応用し、観察者間や施設間による格差のない高精度放射線治療を目指した。

3. 研究の方法

(1) 基礎的研究

PET-CT 用ファントム(NEMA IEC Body Phantom Set)(図 1)を用いて、一体型 PET-CT 撮像装置による FDG の描出能を検討した。模擬病巣の大きさ毎(10、13、17、22、28、37mm)に描出能を定量的に評価した。輪郭描出のための定量的指標(閾値)として、実体積との比較から最大 RI カウント値(I_{max})に対する至適な割合($\%I_{max}$)を算出した。

周囲の非腫瘍組織への生理的な FDG 集積による影響を想定して、模擬病巣と背景の FDG 濃度比(SBR)を 4、8、16 として輪郭描出のための閾値の変化($\%I_{max}$ の変化)を検討した。

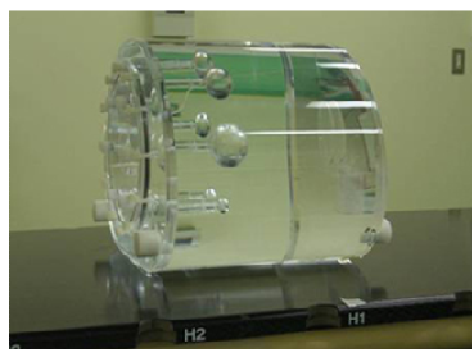


図 1 PET-CT 用ファントム
(NEMA IEC Body Phantom Set)

(2) 臨床的研究

リンパ節転移の診断(良悪性の鑑別)に関する検討

頭頸部扁平上皮癌 23 例における治療前 PET-CT 融合画像での頸部リンパ節の長径および SUV を解析した。術後の病理所見と比較して、リンパ節の大きさ毎に良悪性の閾値(SUV $_{max}$)を検討し、正診率を算出した。通常の形態画像に PET-CT 融合画像を追加することによる診断能の改善について、2 人の観察者(A、B)による読影実験を行った。

腫瘍体積評価における観察者間での三次元的差異に関する検討

頭頸部扁平上皮癌 20 例の臨床所見および画像データを用いて、2 人の観察者による体積評価を行った。一般的な臨床情報である理学所見および通常の形態画像による腫瘍体積(GTV1)、PET-CT 融合画像からの情報追加による評価(GTV2)について、体積計測値を比較した。位置情報を加味した三次元的腫瘍体積に関して、観察者間での評価の差異を検討した。(図 2)

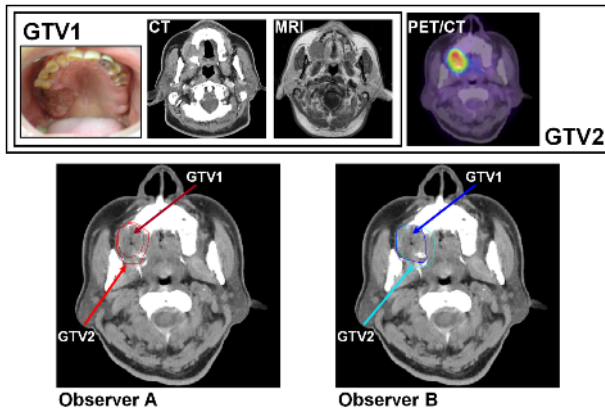


図2 観察者毎の三次元的腫瘍体積評価

4. 研究成果

(1) 基礎的研究

PET-CT 撮像装置による FDG の描出能は模擬病巣の大きさによる影響を受け、臨床評価における小病巣の過小評価が基礎的に明らかとなった(図3)。すなわち、小病巣の R I カウントは低値を示し、% I_{max} 低値を要した。

背景の R I カウント (SBR) も描出能に影響し、臨床評価における周囲炎症による過大評価が基礎的に明らかとなった(図3、4)。すなわち、SBR 低値(背景の R I カウント上昇)によって、病巣辺縁部の R I カウントは上昇し、% I_{max} 高値を要した。

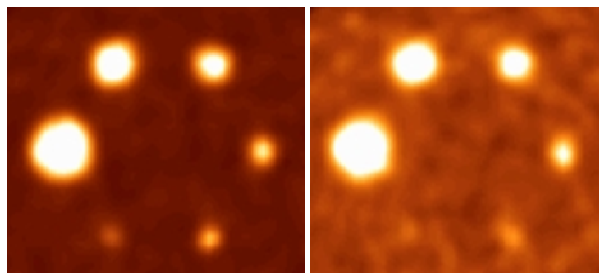


図3 模擬病巣の大きさおよび背景(SBR)による描出能の変化

症例毎に病巣の大きさや周囲炎症の程度が異なるので、腫瘍-非腫瘍境界の閾値として固定値(SUV_{max})や固定した割合(% SUV_{max})は不適切と考えられる(図4、表1)。症例毎に閾値を定める必要性が示唆された。さらに、小病巣を PET のみで描出することは困難である。腫瘍輪郭の描出においては、PET-CT 上で症例毎に定めた閾値を用い、通常の形態画像を含め他の臨床情報による微調整が不可欠である。

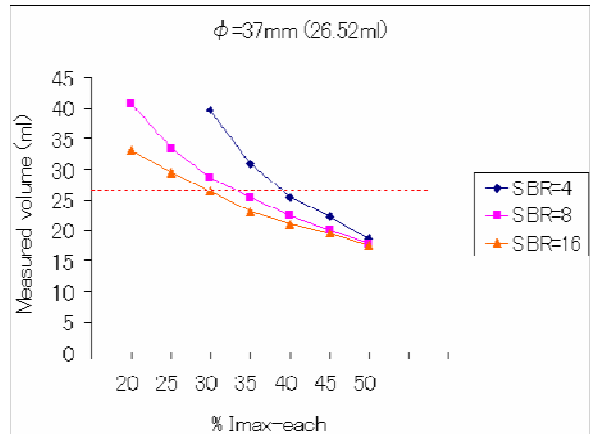


図4 径37mmの模擬病巣におけるSBR毎の輪郭描出の閾値(% I_{max})

表1 模擬病巣の大きさおよび背景(SBR)による輪郭描出の閾値(% I_{max})の変化

模擬病巣 (mm)	SBR		
	16	8	4
22	25	30	40
28	30	35	40
37	30	35	40

(2) 臨床的研究

リンパ節転移の診断(良悪性の鑑別)に関する検討

輪郭描出のための閾値(辺縁部の R I カウント)に関して、病巣の大きさによる基礎的成果を応用し、リンパ節の大きさによって閾値(SUV_{max})を変化させる方法を開発した。すなわち、小径のリンパ節では、閾値を低値とした(図5)。

頭頸部のリンパ節領域の良悪性に関する ROC 解析から、SUV_{max} の閾値を 10mm 未満: 1.9、10-15mm: 2.5、15mm 超: 3.0 と定めるとき感度 79%、特異度 99%、正診度 96% の成績を得た。

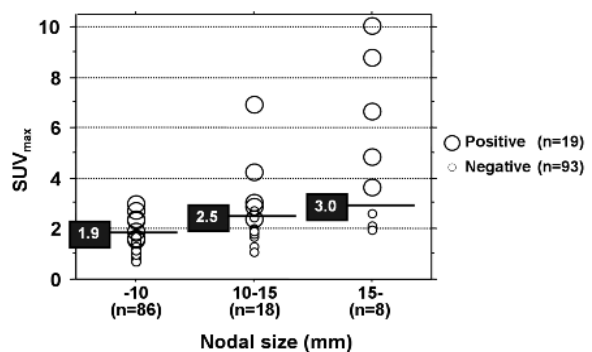


図5 SUV_{max}によるリンパ節の大きさ毎の良悪性の鑑別

臨床研究においても鑑別診断の閾値として SUVmax の固定値を用いるのではなく、症例毎に閾値を定める必要性が示唆された。リンパ節の良悪性鑑別では、PET の SUV だけでなく、形態画像によるリンパ節の径を参考にすることがある。さらに、通常の形態画像に PET-CT 融合画像の情報を追加することによって 2 人の観察者における感度は 68% から 84%、79% から 84% に改善した。特異度は 94% から 99%、96% から 99%、正診度も 89% から 96%、93% から 96% といずれも改善した。

三次元的腫瘍体積評価における観察者間での差異に関する検討

2 人の観察者 (A, B) において、一般的な臨床情報である理学所見および通常の形態画像に PET-CT 融合画像の情報を追加することによる体積評価の変化 (GTV1 と GTV2 の体積計測値の差異) は明らかではなかった (表 2)。しかしながら、PET-CT 融合画像の追加によって、体積計測値の観察者間での差異は軽減する傾向が観察された (表 3)。

表 2 PET-CT の有無による体積計測値の差異 (GTV2 - GTV1)

観察者	平均誤差 (cm ³)	95% 一致限界 (cm ³)	相関係数	
			r	P 値
A	0.0 ± 2.0	-3.9, 3.9	0.869	0.0002
B	0.0 ± 1.8	-3.6, 3.6	0.895	0.0001

表 3 観察者間での体積計測値の差異 (観察者 A - 観察者 B)

計測体積	平均誤差 (cm ³)	95% 一致限界 (cm ³)	相関係数	
			r	P 値
GTV1	2.0 ± 4.6	-7.1, 11.1	0.753	0.0010
GTV2	1.9 ± 3.5	-5.0, 8.8	0.901	0.0001

三次元的な位置情報を加味した腫瘍体積評価に関して、PET-CT 融合画像の追加による観察者間での三次元的な一致率は 39.1% から 54.5% に有意差を持って改善した (p = 0.0002) (表 4)。PET の応用によって、観察者間での三次元的な差異が軽減し、放射線治療計画のための標準的腫瘍体積評価が得られる可能性が示唆された。

表 4 観察者間における三次元的な一致率

計測体積	平均 (%)	範囲 (%)	P 値
GTV1	39.1 ± 21.7	0.0-76.9	0.0002
GTV2	54.5 ± 15.1	30.6-79.8	

(3) 今後の展望

位置情報を加味した三次元的腫瘍体積の標準的評価法は、観察者間や施設間による格差のない高精度放射線治療の標準化につながる。腫瘍体積の評価として、従来の形態画像は視覚的に利用されてきた。本研究では、PET-CT 融合画像における SUV や腫瘍径を定量的指標と考え、腫瘍体積の評価法を基礎的・臨床的に検討した。病巣の部位や大きさに応じて、腫瘍・非腫瘍の境界 (閾値) は症例毎に異なっているが、PET-CT 融合画像の応用によって、観察者による誤差の軽減が明らかとなった。

画像診断では、放射線科専門医であっても 20-30% の画像所見を見落とす可能性が指摘されている。観察者間 (別の観察者) だけでなく観察者内 (別の時間) の差異も考慮する必要がある。画像診断では二重読影 (ダブルチェック) が推奨されている。放射線診断学の分野におけるコンピュータ支援診断 (CAD) による “第 2 の意見” のように、放射線治療支援システムの開発によって、腫瘍体積に関する “第 2 の意見” も期待できる。

PET-CT 融合画像は最先端の画像診断技術であり、本研究成果は放射線診断学の分野にも影響を与える。手術の術式決定や化学療法の効果判定への応用も期待される。さらに、新たな放射性薬剤の開発とともに、本研究成果は、低酸素、タンパク合成、血管新生など腫瘍内部の三次元的成分分割にも応用可能である。

標準的腫瘍体積評価を応用した高精度放射線治療によって、腫瘍制御率の改善、有害事象の減少、生存率の向上など放射線治療成績に関する有用性が明らかとなれば、高度先進医療への申請を検討する。

(4) まとめ

PET-CT 融合画像に関して、小病巣の過小評価および周囲炎症による過大評価が明らかとなった。

輪郭描出のための閾値は症例毎に定める必要があり、小径のリンパ節では閾値を低値とすべきである。

PET-CT 融合画像を追加することによる診断能の改善が明らかとなった。

PET-CT 融合画像の追加によって、観察者間での三次元的腫瘍体積評価の誤差が軽減した。

腫瘍体積の標準的評価は、観察者間や施設間による格差のない高精度放射線治療の標準化につながる。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

Ryuji Murakami, Hideaki Uozumi,
Toshinori Hirai, Ryuichi Nishimura,
Shigehiko Katsuragawa, Shinya
Shiraishi, Ryo Toya, Kuniyuki Tashiro,
Kouichi Kawanaka, Natsuo Oya, Seiji
Tomiguchi, Yasuyuki Yamashita, Impact
of FDG-PET/CT Fused Imaging on Tumor
Volume Assessment of Head-And-Neck
Squamous Cell Carcinoma: Intermethod
and Interobserver Variations, Acta
Radiologica, 査読有、49、2008、693-699

Ryuji Murakami, Hideaki Uozumi,
Toshinori Hirai, Ryuichi Nishimura,
Shinya Shiraishi, Kazutoshi Ohta,
Daizo Murakami, Seiji Tomiguchi,
Natsuo Oya, Shigehiko Katsuragawa,
Yasuyuki Yamashita, Impact of
FDG-PET/CT imaging on nodal staging
for head-and-neck squamous cell,
International Journal of Radiation
Oncology, Biology, Physics, 査読有、
68、2007、377-382

[学会発表](計2件)

東家 亮、村上龍次、大屋夏生、白
石慎哉、田代城主、吉田守克、富口
静二、山下康行 PET-CTを応用した放
射線治療計画における輪郭描出に関
する検討、日本放射線腫瘍学会第21
回学術大会、2008年10月16-18日、
札幌パークホテル

村上龍次、中口裕二、丸山雅人、筧
清孝、坂部大介、村山淳一、東家 亮、
斉藤哲雄、坂本隆史、大屋夏生、荒
木不次男、Cone-Beam CTを用いた放
射線治療計画に関する臨床的検討、
第67回日本医学放射線学会総会、
2008年4月4-6日、パシフィコ横
浜

6. 研究組織

(1)研究代表者

村上 龍次 (MURAKAMI RYUJI)
熊本大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：90295147

(2)研究分担者

(3)連携研究者

白石 慎哉 (SHIRAISHI SHINYA)(2007年
度は研究分担者)

熊本大学・大学院医学薬学研究部・助教

研究者番号：50433008

平井 俊範 (HIRAI TOSHINORI)(2007年
度は研究分担者)

熊本大学・大学院医学薬学研究部・准教授

研究者番号：40274724