

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：11101
研究種目：若手研究
研究期間：2020～2021
課題番号：20K16749
研究課題名(和文) 早期肺癌の定位照射における低ヨード密度腫瘍面積・体積を用いた予後予測法の確立

研究課題名(英文) Impact of low iodine density tumor area ratio on the local control of non-small cell lung cancer through stereotactic body radiotherapy

研究代表者
田中 円葵 (Tanaka, Mitsuki)

弘前大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60814291
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)： Dual-energy CTを用いた造影CTで得られる腫瘍ヨード密度の値から放射線治療後の局所再発率を高精度に予測することを目的に本研究を行った。本研究では腫瘍ヨード密度とその面積に着目した。低ヨード密度面積割合が65%未満群および65%以上の群で3年局所再発率を比較したところ、それぞれ4.0%および14.7%であった。低ヨード密度腫瘍面積割合が大きい腫瘍では放射線治療後の再発率が高く、有用な予後指標であることが明らかになった。低ヨード腫瘍面積割合が大きい腫瘍では放射線抵抗性の要因である低酸素細胞の割合が大きく、放射線照射後の再酸素化の効率が落ちることが影響しているのではないかと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺癌は、我が国のがん死亡数の第1位である。高齢や合併症により手術不能な症例が近年増加傾向にあり、定位体幹部放射線治療(SBRT)が代替治療として行われている。SBRT後の局所制御率は90%と良好であるが、10%では局所再発をきたし、更なる治療成績向上が求められる。本研究では治療開始前にdual-energy CTを用いて造影CTを撮像することで、治療開始前に予後予測ができる可能性を見出した。局所再発率が高い症例において放射線治療の総線量・分割回数の変更や、免疫チェックポイント阻害剤・温熱療法・高圧酸素療法の併用等による治療成績の向上の研究に今後繋げるための基礎研究である。

研究成果の概要(英文)： The purpose of this study is to accurately predict the local recurrence rate after radiotherapy from the tumor iodine density obtained by contrast CT using dual-energy CT. In this study, we focused on the tumor iodine density and its area. A comparison of the 3-year local recurrence rates between the group with a low iodine density area ratio of less than 65% and the group with a low iodine density area ratio of 65% or more showed 4.0% and 14.7%, respectively. Low iodine density tumors with a large proportion of tumor area have a high recurrence rate after radiotherapy, which proved to be a useful prognostic index. In tumors with a large proportion of low iodine tumor area, the proportion of hypoxic cells, which is a factor of radiation resistance, is large, and it is considered that the decrease in the efficiency of reoxygenation after irradiation may have an effect.

研究分野：Dual Energy CT

キーワード：Dual Energy CT ヨード密度腫瘍体積 非小細胞肺癌 定位照射

1. 研究開始当初の背景

臨床病期 I 期および II 期の非小細胞肺癌に対する治療の第一選択は外科的切除だが、高齢や合併症により手術不能な症例が近年増加傾向にある。このような手術不能症例では定位体幹部放射線治療 (SBRT) が代替治療として行われている。SBRT 後の局所制御率は 90% と良好であるが、10% では局所再発をきたす。SBRT 後の局所再発を予測する要因の 1 つに腫瘍血流の低下が挙げられる。以前は灌流 CT を使用して腫瘍血流を測定していたが、近年では dual-energy CT を使用することで簡便に腫瘍血流の評価が可能になった。ヨード造影剤を用いた造影 CT を dual-energy CT を用いて撮像することで、腫瘍ヨード密度を定量的に測定することができる。ヨード密度は腫瘍血流を反映する指標であり、腫瘍血流が低下した腫瘍では SBRT 後の局所再発が多いことが明らかになっている [1]。この要因としてはヨード密度の低下が、放射線感受性低下の要因である腫瘍血流量・低酸素状態を反映しているのではないかと考えられている。従来報告では腫瘍のヨード密度は平均値で検討されており、ヨード密度が低下した腫瘍の面積や、ヨード密度が低下した腫瘍が全体に占める割合での検討はなされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的はヨード密度が低下した腫瘍の面積や、ヨード密度が低下した腫瘍が全体に占める割合と SBRT 後の局所再発率を検討し、従来の腫瘍ヨード密度平均値と比べより良い予後指標になり得るかを明らかにすることである。

従来の報告によると、FDG-PET/CT を用いて算出された代謝腫瘍体積 (metabolic tumor volumes) は、SUVmax および SUVmean よりも正確に肺癌の放射線療法後の予後を予測する指標である [2, 3]。画像を使用して予後を予測する場合、最大値、最小値、平均値などの単一のポイントではなく、悪性度の高い腫瘍領域とその比率を評価すると、より正確な結果が得られることがしばしば報告されている。よって今回の研究では、ヨード密度が低下した腫瘍の面積や、ヨード密度が低下した腫瘍が全体に占める割合が、従来の腫瘍ヨード密度平均値と比べより良い予後指標になり得るかを検討した。

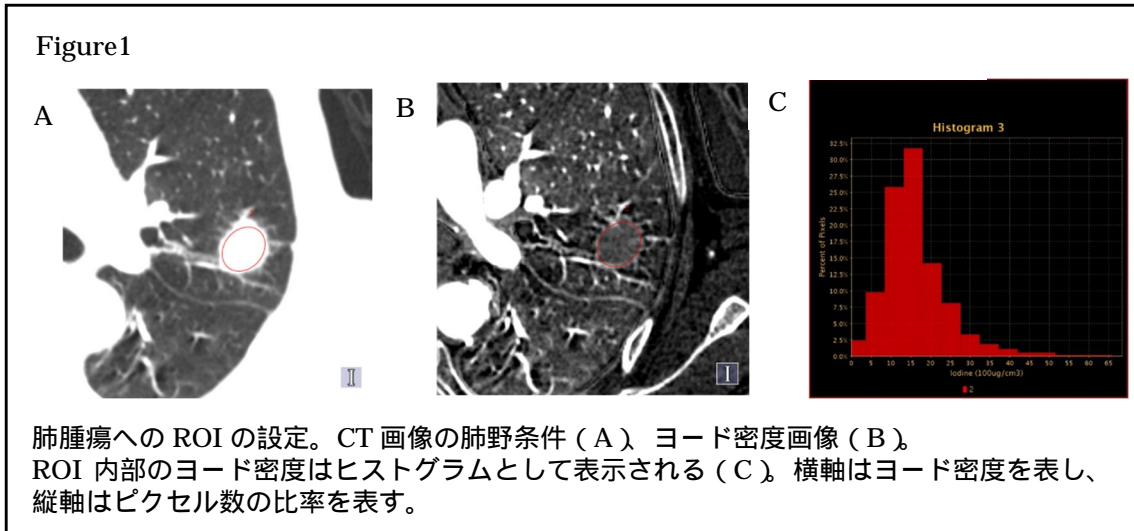
3. 研究の方法

対象は 2011 年 3 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までに当院で非小細胞肺癌に対する SBRT を施行した 151 人、160 病変。年齢中央値は 78 歳。観察期間中央値は 25.7 ヶ月。SBRT は 6MV の X 線を用いてノンコプラナーの 6 門で照射された。病期は T1a 14 病変、T1b 65 病変、T1c 49 病変、T2a 29 病変、T2b 4 病変であった。照射線量は 50Gy/5 分割が 125 病変、60Gy/6 分割が 30 病変、54Gy/9 分割が 1 病変、56Gy/8 分割が 1 病変、60Gy/10 分割が 3 病変であった。

SBRT 開始の前日に dual-energy CT を施行する。Dual-energy CT の際には非イオン性ヨード造影剤 300-350mg I/mL を 600 mg I/kg 投与する。造影剤は全量を 30 秒間で投与し、造影剤注入完了後 25 秒で撮像開始した。Dual-energy CT から得られたヨード密度画像はワークステーション (GSI Viewer, GE Healthcare, USA) で解析する。ヨード密度の測定は腫瘍の最大断面に可能な限り腫瘍全体をカバーする ROI を設定し、ROI 内部のヨード密度を測定した (Figure 1A, B)。ROI 内服のヨード密度はヒストグラムで得られる (Figure 1C)。このヒストグラムからヨード密度が低下した腫瘍面積やその割合を算出する。本研究では低ヨード密度腫瘍の定義を、すべての腫瘍のヨード密度平均値の中央値である 1.81 mg/cm³ 未満とした。ヨード密度が 1.81 mg/cm³ 未満である腫瘍の面積を「低ヨード密度腫瘍面積」、低ヨード密度腫瘍面積が腫瘍全体に占める割合を「低ヨード密度腫瘍面積割合」と定義した。

エンドポイントは局所再発率とした。局所再発は CT 検査での腫瘍増大で診断し、可能であれば FDG-PET/CT や 組織生検を追加で施行する。他の原因による死因を調整するために、競合

リスク分析 (competing risk analysis) を用いて局所再発率を算出し、Gray テストを用いて局所再発率を比較する。ROC 曲線を用いて従来の腫瘍ヨード密度平均値と、本研究で調べる低ヨード密度腫瘍面積または面積割合の予後予測精度を比較する。Pearson の相関関数を用いて、各指標の相関を比較する。



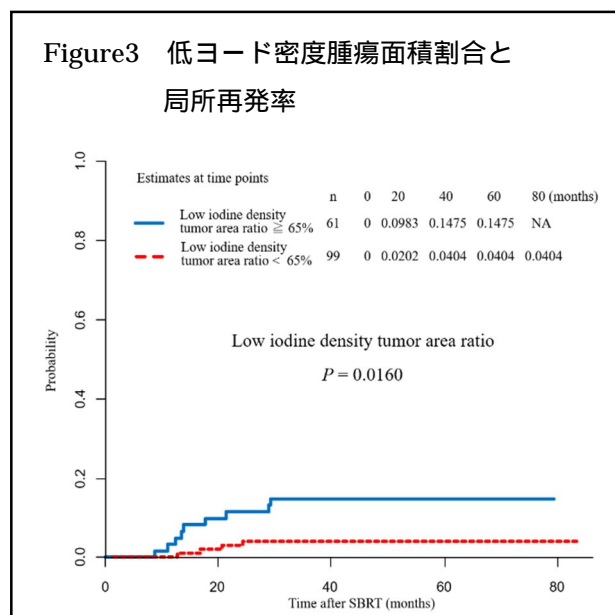
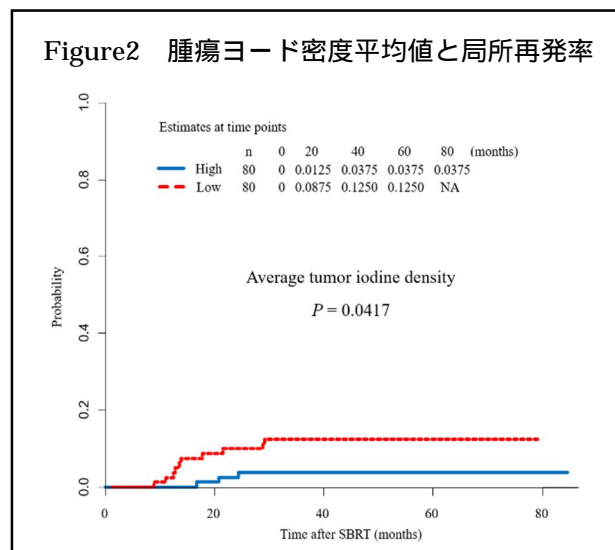
4. 研究成果

観察期間中央値は 25.7 ヶ月。160 腫瘍中、13 例で再発を認め、局所再発率は 8.1%。151 症例中、28 症例は他病死であり、競合死亡率は 15.6%であった。先述の通り、全ての腫瘍の腫瘍ヨード密度平均値の中央値は 1.81mg/cm³であった。

腫瘍ヨード密度平均値と局所再発率について、腫瘍ヨード密度平均値の中央値を境に 2 群に分けて比較したところ、従来の報告と同様にヨード密度平均値が低い腫瘍では有意に局所再発率が高い結果となった。3 年局所再発率は、ヨード密度平均値高値群で 3.7%であるのに対して、低値群では 12.5%と高率であった (Figure2)。

低ヨード密度腫瘍面積と局所再発率について、低ヨード密度腫瘍面積の中央値で 2 群に分けて比較したが、局所再発率に有意差は認められなかった。

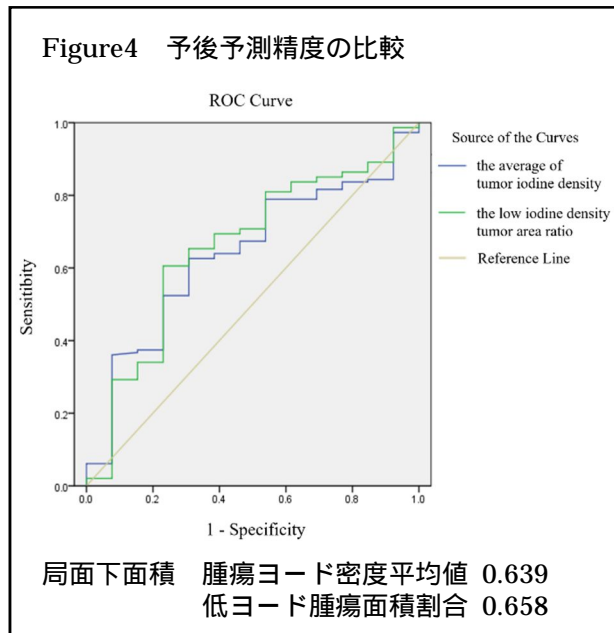
低ヨード密度腫瘍面積割合と局所再発率について、低ヨード密度腫瘍面積割合が 10%~90%の間で 5%ごとに局所再発率を比較した。低ヨード密度腫瘍面積割合が 65%を境にしたときに 3 年局所再発率は最大の差を示し、低ヨード密度腫瘍面積割合が 65%未満の腫瘍では 4%であるのに対して、低ヨード密度腫瘍面積割合が 65%以上の腫瘍では 14.7%と高率であった



(Figure3)。

従来のヨード密度平均値での局所再発の予測精度と、本研究での低ヨード密度腫瘍面積割合での局所再発の予測精度を ROC 曲線で比較した。曲面下面積は平均値で 0.639、低ヨード密度腫瘍面積割合で 0.658 であり、予後予測精度はほぼ同等の結果だった (Figure4)。

腫瘍最大径、腫瘍ヨード密度平均値、低ヨード密度腫瘍面積、低ヨード密度腫瘍面積割合の相関を調べた。腫瘍最大値と低ヨード密度腫瘍面積には、相関係数 0.69 の正の相関を認めた。腫瘍最大径と低ヨード密度腫瘍面積割合には、相関係数 0.31 の弱い正の相関を認めた。腫瘍の増大に伴い、特に低ヨード密度腫瘍面積が大きくなる傾向があることが明らかになった。



本研究では低ヨード密度腫瘍面積割合が、早期肺癌に対する SBRT 後の局所再発率の予後指標であることが明らかになった。我々が知る限りでは、本研究は局所再発率と低ヨード密度腫瘍面積およびその割合との関連を調べた最初の研究である。

動物実験では、腫瘍血管新生の指標である microvascular density や VEGF と、造影 CT 画像での腫瘍血流に正の相関が認められており、Dual-energy CT で測定したヨード密度についてもヨード造影剤の流入量を定量化し、血流を反映していると考えられている[4]。血流が低下した腫瘍は低酸素環境になり、HIF-1 のアップレギュレーションを通じて低酸素環境に適応する[5]。これらの HIF-1 が高発現した腫瘍細胞は放射線抵抗性が高まり、予後不良である[6]。

低ヨード密度腫瘍は血流が低下しており、放射線抵抗性と考えられる。低ヨード密度腫瘍面積の割合が大きな腫瘍で SBRT 後の再発が高率である理由については、放射線照射後の再酸素化の影響を考える。酸素は腫瘍毛細血管から周囲細胞へ供給されるが、その距離は半径 100~180 μm 程度であり、それより遠位に存在する腫瘍細胞は低酸素環境となる。低酸素環境下にある腫瘍細胞では HIF-1 のアップレギュレーションが起こり、放射線抵抗性となる。この低酸素環境下にある腫瘍細胞が低ヨード密度腫瘍にあたるのではないかと考えられる。低ヨード密度腫瘍面積割合が小さい腫瘍では 1 回の照射で壊死する正常酸素細胞が多いため効率よく腫瘍縮小が得られるが、低ヨード密度腫瘍面積割合が大きい腫瘍では再酸素化の効率が悪く腫瘍残存の可能性が高まる。この再酸素化の効率の違いにより低ヨード密度腫瘍面積割合が大きな腫瘍では局所再発率が高いことが予想される。

低ヨード密度腫瘍面積割合と、従来の研究で用いられてきた腫瘍ヨード密度平均値の予後精度は同等の結果であった。ほとんどの腫瘍ではヨード密度のピークは一峰性であり、これらの腫瘍では腫瘍ヨード密度平均値と低ヨード密度腫瘍面積割合はほぼ同様の指標になる。しかし、一部の腫瘍ではピークが二峰性となり、これらの腫瘍では腫瘍ヨード密度平均値は必ずしも低ヨード密度腫瘍面積割合を反映しないため低ヨード密度腫瘍面積割合がより正確な予後指標となり得る可能性があると考えられる。

本研究の Limitation は、より最適なカットオフ値が存在する可能性があること、腫瘍全体の体積での評価が望ましいこと、ROI が腫瘍全体を完全にカバーすることが困難であること、ヨード密度に様々な患者特性が影響することが挙げられる。

今後の展望として、低ヨード密度腫瘍面積割合が大きい腫瘍の放射線抵抗性を克服することができれば、治療成績の向上が見込める。克服するための案として、分割回数を増加して再酸素

化の回数を増やすこと、照射間隔を延長して再酸素化を十分に行うこと、免疫チェックポイント阻害剤を併用すること、温熱療法で血流を増やすこと、高圧酸素療法で低酸素環境を減らすことなどが挙げられる。放射線治療開始前の dual-energy CT 撮像により高精度な予後予測が可能になれば、上記のような試みでさらに肺癌に対する放射線治療の治療成績が向上する可能性がある。

今回の研究成果は、令和3年5月に Journal of Radiation Research から「Impact of low iodine density tumor area ratio on the local control of non-small cell lung cancer through stereotactic body radiotherapy.」として出版された。

<引用文献>

1. Aoki M, Hirose K, Sato M et al. Prognostic impact of average iodine density assessed by dual-energy spectral imaging for predicting lung tumor recurrence after stereotactic body radiotherapy. J Radiat Res 2016;57:381–6.

2. Zhang H, Wroblewski K, Appelbaum D et al. Independent prognostic value of whole-body metabolic tumor burden from FDG-PET in non-small cell lung cancer. Int J Comput Assist Radiol Surg 2013;8:181–91.

Google ScholarCrossrefPubMed

3. Huang W, Zhou T, Ma L et al. Standard uptake value and metabolic tumor volume of 18 F-FDG PET/CT predict short-term outcome early in the course of chemoradiotherapy in advanced non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38:1628.

4. Ling S, Deng D, Mo Y et al. Correlations between CT perfusion parameters and vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in implanted VX2 lung tumors. Cell Biochem Biophys 2014;70:629–33.

Google ScholarCrossrefPubMed

5. Semenza GL. HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. Trends Mol Med 2002;8:S62–7.

Google ScholarCrossrefPubMed

6. Platt JF, Francis IR, Ellis JH et al. Liver metastases: early detection based on abnormal contrast material enhancement at dual-phase helical CT. Radiology 1997;205:49–53.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tanaka Mitsuki, Koji Ichise, Fujioka Ichitaro, Sato Mariko, Hirose Katsumi, Kawaguchi Hideo, Hatayama Yoshiomi, Takai Yoshihiro, Tsushima Eiki, Aoki Masahiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of low iodine density tumor area ratio on the local control of non-small cell lung cancer through stereotactic body radiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrab015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------