

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791183

研究課題名(和文)

悪性脳腫瘍(グリオーマ)に対するFDG-PETの有効性にかんするメタアナリシス  
研究課題名(英文) Positron Emission Tomography in efficacy for glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis

研究代表者

二橋 尚志(NIHASHI TAKASHI)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50464144

研究成果の概要(和文)：

悪性グリオーマはMRI(核磁気共鳴画像法)やPET(陽電子放射断層撮影)などを中心とした画像検査結果に基づき、外科治療および化学・放射線療法を併用した集学的治療が実施されている。今回のプロジェクトでは、1980年代より行われているPET検査に関して、システムティックレビューの手法を用い、過去の報告を集約し、現在までに実施された、検査状況、またその精度、問題点、さらには、MRIに追加される情報に関して明らかにした。

研究成果の概要(英文)：

Malignant glioma is treated by surgery, combined with chemotherapy and radiotherapy based on multidisciplinary imaging input, such as MRI (magnetic resonance imaging) and/or PET(Positron Emission Tomography).

We use the method of systematic review and integrate the report about glioma and PET from 1980s. In this project, we elucidate the clinical impact of PET for the strategy of glioma therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：脳腫瘍、グリオーマ、PET

## 1. 研究開始当初の背景

FDG-PET ( $^{18}\text{F}$  フロオロデオキシグルコース-positron emission tomography (陽電子

放射断層撮影)検査は、主に悪性腫瘍に対する機能画像検査として近年急速に普及している。FDG-PET検査では、悪性腫瘍の位

置、大きさ、性質を診断することが可能であり、優れた良性悪性の診断や病期診断のみならず、治療効果判定をはじめとする治療後モニタリング、さらには予後診断といった患者個人のリスクに基づくオーダーメイド医療の担い手となる臨床的役割が期待されている。近年、FDG-PET 悪性疾患の臨床マネジメントには欠かせない検査手段となった。一方、グリオーマの治療方針に大きく関与するMRI は診断精度や予後予測能が十分ではなく、FDG-PET をはじめ機能画像検査による診断精度の向上、さらには優れた予後診断に基づいた治療戦略の改善が検討されている。

## 2. 研究の目的

システマティックレビューは既存の臨床研究を系統的に評価・要約するために確立された研究方法である。欧米を中心に EBM (証拠に基づく医療—evidence-based medicine) の基幹を成すものとして医療技術評価、ガイドライン作成等に広く用いられ、医療行為・医療技術の科学的妥当性を示す最も高い証拠のひとつとして考えられている。

今回、グリオーマの臨床マネジメントに関する FDG-PET のシステマティックレビューを実施する。

## 3. 研究の方法

**準備段階**：EBM を検討する枠組み (PICO) に基づいて検討すべき臨床状況、診断目的、対象患者、PET 検査を具体的にし、検討課題 (key research question) を設定する。名古屋大学脳神経外科の協力の下、実際の臨床問題に妥当な課題を設定した。

### 実施#1：一次研究の同定

MEDLINE, SCOPUS などの電子データベースから、~2010.11 までの文献を対象とし、検索語 (FDG-PET, MET-PET, BRAIN TUMOR, GLIOMA, ASTROCYTOMA,

### GLIOBLASTOMA, PET)

を設定し、論文を同定した。

### 実施#2：一次研究の選択

10 例以上のグリオーマを扱っていること、または、PET を用いて検査を実施していることを基準として一次研究の選択を行った。すなわち、当初の FDG のみでなく、その他の PET 製剤に関しても検討した。抄録から判別できれば、抄録のみで判断し、抄録から判断できない場合は、論文からスクリーニングを行った。総説や症例報告は除外したが、症例報告で 10 例以上の報告をしているものは含めた。

### 実施#3：データ抽出

臨床データ (患者の背景・リスク因子、PET の詳細)、研究デザインなどの基本データの抽出を行った。検査が実施された状況に関し、診断 (あるいは予後) 精度、治療前の悪性度 (組織 grade)、治療後の効果判定 (残存病変評価) および再発診断 (放射線治療後の壊死か否かの判定)、治療戦略にかかわる検査など、どういった状況で実施されたかを分類した。

また、実施した PET 検査の評価方法の種類や、他に比較となる検査が実施されているかどうかなどを評価した。

また、それぞれの報告に関して、臨床決断に寄与したかどうかのデータ (診断・治療インパクト) が報告されていればこれを Friback のレベルに基づいて評価した。この段階で、まず、どういったレベル (Friback) の報告が、どういった臨床状況で実施されたのか、また、どれくらいの報告がいままでに存在するかといった総論的な検討をおこなうのと同時に、報告が多く、診断精度の計算が可能な再発診断に関して、データの統合を行った。

#### 実施#4：研究の質および一般化の評価

すでに報告のある質評価スケール や QUADAS を参考に一次研究におけるバイアス等の可能性を評価した。

複数の研究者が独立に評価し、評価の信頼性と再現性をあげ、FDG-PET を初めとした、PET と検査に関しては検査結果に影響を及ぼすスキャン時の血糖値の状況、てんかん発作、外科的手術や化学・放射線療法からの期間を詳細に評価した。

#### 実施#5：データ統合・メタアナリシス

#3 に挙げた項目の診断（再発診断（再発もしくは放射線壊死か））の精度、ROC 解析を含め、評価した。

論理的妥当性が認められれば統計的なデータ統合（メタアナリシス）を行い、臨床的、方法論的および統計学的な不均一性の検討目的にサブグループ解析、メタ回帰分析を施行した。FDG、アミノ酸製剤（MET(carbon-11-methionine)、FET(0-2-fluoro-<sup>18</sup>F-ethyl-L-tyrosine)）を対象とした。FDG に関しては、十分な報告、症例が存在するが、アミノ酸製剤に関しては、不十分であった。

#### 実施#6：検討・考察

得られた結果に基づき、グリオーマの診断・治療において PET の果たす役割、どういった症例でどのタイミングにどの目的で信頼のおける科学的根拠があるかを検討した。一次研究の方法論的問題点を指摘し、今後の研究の方向性を示した（4. 研究成果へ）。

#### 4. 研究成果

電子文献データベースを使用して PET を用いたグリオーマに関する一次研究論文を収集した。検索期間は、2010 年 11 月 30 日ま

でとして、PubMed および Scopus からそれぞれ、2744、3553 本の論文を検索した。

これをもとに、グリオーマを 10 例以上扱っている論文を 309 本選択した。

次いで、臨床決断に寄与したかどうかのデータ（診断・治療インパクト）が報告されているかどうかに関して、Friback のレベルに基づいて分類し、さらに、検査が行われた状況を分類した。レベル 2 以上と考えられる報告は 119 本であり、また、状況に関しては、予後予測力（58）、再発診断（33）、グレード診断（31）、放射線治療や生検のための management（15）、病理との対比（12）、治療効果判定（11）であった。

ついで、報告の多い再発診断能に関するメタアナリシスを実施した。

総数 25 本の論文からデータを抽出した。

検討した PET 製剤は、FDG、MET(carbon-11-methionine)、

FET(0-2-fluoro-<sup>18</sup>F-ethyl-L-tyrosine)

を対象とし、症例は、high grade と low grade を混合しているものと（any grade）、high grade のみにわけて検討した。high grade では、FDG、MET+FET（アミノ酸製剤）では、いずれも感度 80%程度であったが、特異度はアミノ酸製剤が 90%弱であり、FDG が 60%強であった。すなわち、感度に違いはないが、特異度はアミノ酸製剤が高かった。any grade では、FDG の感度は、80%程度、アミノ酸製剤の感度は 90%程度と、アミノ酸製剤が高く、特異度に関しては、いずれも 70%程度であった。MET や FET の報告が少なく、アミノ酸製剤に関しては、今後の一次研究により検証が必要である。

現在、この研究成果を、前半の総論的な報告に関しては、論文作成中であり、後半の再発診断にかんするメタアナリシスは投稿準備中である。

報告された論文は、Friback のレベルでは、レベル 2 に相当するものが圧倒的に多く、治療方針や予後への寄与を示す報告が少ない。今後は、PET 検査を実施し、その検査により治療方針が明確となり、その治療を実施することによる予後予測など、一連の診断から治療、臨床決断に寄与する報告がなされるべきである。

また、再発診断能に関しては、臨床現場でアミノ酸製剤の有用性が論じられているが、実際には、例外も存在し、とくに high grade glioma の感度に関しては、FDG とアミノ酸製剤に確固たる差はない。これが、事実なのか、アミノ酸製剤に関する報告が少ないためなのか、現段階では評価できない。アミノ酸製剤に関する、再発診断能力を評価する、質の高い一次論文が必要である。

今後は、報告が最も多い、予後予測力、悪性度診断などを評価する必要がある。ただし、今回の検討でも、患者背景の記載が乏しく、一回のみの再発なのか、初発と再発を混在しているものが多く、患者背景が分離できず、評価が難しいところがある。

#### 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)

①Terasawa, T, Dahabreh, IJ, Nihashi, T Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Response Assessment Before High-Dose Chemotherapy for Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis Oncologist. 2010;15(7):750-9 査読有

②Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, Nihashi T, Nagai H. Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Interim Response Assessment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review. J Clin Oncol. 2009 10;27(11):1906-14 査読有

[学会発表] (計 2 件)

①二橋 尚志 Variation of language activation in patients with brain tumors demonstrated by fMRI. The 16th ANNUAL MEETING of the Organization for Human Brain Mapping 2010.6.5-12. バルセロナ (スペイン)

②二橋 尚志 Determination of Language Laterality using Functional MRI for the Patients with brain tumor -Comparison with WAIDA test The 15th ANNUAL MEETING of the Organization for Human Brain Mapping 2009.6.18-23. サンフランシスコ (アメリカ)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

二橋 尚志 (NIHASHI TAKASHI)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50464144

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

寺澤晃彦 (TERASAWA TERUHIKO)

藤田保健衛生大学七栗サナトリウム・

内科・准教授

研究者番号：30399597