

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22791216

研究課題名（和文） 画像誘導放射線治療および適応放射線治療における機能画像応用の検討

研究課題名（英文） Functional Imaging for Image-Guided Radiotherapy and Adaptive Radiotherapy

研究代表者

浅川 勇雄（ASAKAWA ISAO）

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20382319

研究成果の概要（和文）：基礎研究では、アクリル製の球体を腫瘍のモデルとして内蔵した容積測定円柱ファントム（人体模型）を用いた実験結果を行った。腫瘍組織放射能比 Standardized Uptake Value (SUV) の利用による標的体積の輪郭描出の可能性を明らかにする目的で、F-18-フルオロデオキシグルコース (FDG) が均等あるいは不均一に分布している種々の状況（多層構造、偏在、他）について検討した結果、FDG集積の程度、SUVによって描出される輪郭と実際の球体とは一致しない場合があることを明らかにした。2層性の球形の腫瘍モデルの内層にFDGを含んでいない場合、内装の径が大きくなる程、外層のSUVが計算値よりも低下する（過小評価される）傾向を認め、特に外層のSUVがあまり高くない時に顕著であった。FDGの偏在モデルにおけるSUVによる描出では、輪郭が変形する可能性が示された。

臨床例の検討では、頭頸部癌、悪性リンパ腫の治療前FDG-PET/CT所見と放射線治療計画における標的体積との関係についての検討を行った。53例の頭頸部扁平上皮癌の原発巣では、CT画像のみで標的決定する場合と比較すると、FDG-PET/CT画像を併用する方が標的検出の感度が高いが（PET-GTVの原発巣描出感度：96%、CT-GTVの原発巣描出感度：81% (p<0.01)）、特異度や辺縁描出には限界があることを明らかにした。さらに19例についての4名の放射線腫瘍医による肉眼的標的体積の比較検討では、計画者間の差が減少する傾向があることを明らかにした。悪性リンパ腫では組織型によって有用性が異なり、特に低悪性度の辺縁帯B細胞リンパ腫では、偽陰性、偽陽性等の問題点が多いが、有用な例も多くあり、さらに例外的に強陽性の場合もあり、そういった例ではKi-67 Labeling Indexで評価した増殖分画が高い傾向があることを示唆した。

研究成果の概要（英文）：A basic phantom study of target delineation of the gross tumor volume (GTV) containing inhomogeneously distributed ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) was performed. The contours of the tumor model spheres delineated by using standardized uptake value (SUV) were often different from the actual contours of the spheres. When an inside layer of the sphere contained no FDG, the SUV of the outer layer was lower than the calculated value.

In the clinical study, the data for 53 patients with histologically proven primary squamous cell carcinoma (SqCC) of the head and neck treated with radiotherapy were analyzed. All patients underwent contrast-enhanced (CE)-CT and FDG-PET before radiation therapy planning (RTP). The PET-based GTV (PET-GTV) for RTP was defined using both CE-CT images and FDG-PET images. The CE-CT-based GTV (CT-GTV) for RTP was defined using CE-CT images alone. Sensitivity of PET-GTV for identifying the primary tumor was 96%, but that of CT-GTV was 81% (p<0.01). Additionally, CT-GTV delineation and PET-GTV delineation were performed by four radiation oncologists independently in 19 cases. Of these, PET-GTV delineation was successfully performed in all 19 cases, but CT-GTV delineation was not performed in 4 cases. In the other 15 cases, the standard deviation of the CT-GTV was larger than that of the PET-GTV in 10 cases. These results suggested that FDG-PET is effective for defining GTV in RTP for SqCC of the head and neck, and PET-GTV evaluated

by both CE-CT and FDG-PET images is preferable to CT-GTV by CE-CT alone.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：核医学・画像誘導放射線治療・機能画像・FDG-PET・放射線治療計画・SUV

1. 研究開始当初の背景

(1) 放射線治療における形態画像の応用と機能画像の発展

形態画像：画像診断を放射線治療に応用する画像誘導放射線治療 (IGRT) や適応放射線治療 (ART) が注目され、フラットパネルディテクターやコンビームCT等、X線を 사용하여解剖学的な位置精度の向上を図る「形態画像によるIGRT」が急速に発展、普及していた。機能画像：ポジトロン断層撮影 (PET)、分子イメージングのような機能画像を応用する「機能画像誘導放射線治療 (FIGRT)」の概念が確立されつつあり、特にFDGを用いたPET-CTでは、機能画像と形態画像が同時に得られ、悪性腫瘍の診療における評価が高いが、保険適応は病期診断と再発診断のみであった。従来の形態診断と比較して、的確な病期診断と治療方針の決定が可能と期待されるが、以下のような問題点も注目されていた。

1) 放射線治療計画におけるFDG-PETの有効性：形態のみでは把握困難な腫瘍の局在を明らかにできることもあるが、腫瘍体積、特に肉眼的腫瘍体積 (GTV) の適切な同定、輪郭の描出が困難なことも多く、腫瘍の種類や撮影条件、その他の因子による相違も大きい。
2) 治療効果判定におけるFDG-PETの有効性：腫瘍の種類や治療スケジュール、評価時期等による相違があり、また保険適応外で、臨床現場で客観的な評価や指針を確立することが困難である。
3) FDG-PETの感度および特異度：一般に高いとされているが、腫瘍によっては偽陰性や偽陽性を認めることも多い。

(2) 研究開始前の関連する研究成果：FDG-PETの臨床的、基礎的検討からの展開

1) FDG-PETの診断と放射線治療計画への応用：放射線治療の臨床において、FDG-PETを悪性リンパ腫、肺癌等の病期診断、治療方針

決定に使用し、さらにその放射線治療計画への応用についての検討もおこない、既にASTRO等の学会で発表してきたが、最大の課題は治療計画における最適なGTVの決定とその輪郭の描出であった (Gross tumor volume definition and radiation treatment planning for malignant lymphoma using FDG-PET. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69: S541-542, 2007)。

2) 放射線治療計画への応用を目的とした基礎実験：ファントムを用いたGTV描出の基礎実験を開始し、特定の条件下で既に客観的なデータを得て発表したが、臨床応用に至るには未解決の問題が多数残されていた (1. Phantom study on radiotherapy planning using PET-CT: delineation of the GTV by evaluating the SUV. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69: S732, 2007. 2. Phantom study on radiotherapy planning using PET/CT-delineation of GTV by evaluating SUV. Uto F, Asakawa I, Hasegawa M, et al. J Radiat Res 51(2):157-164, 2010)。

3) 治療効果判定への応用：適応放射線治療 (ART) の発展が期待されているが、基礎データが乏しく、臨床応用には必須の客観的な評価がまだ十分に得られていなかった。治療経過とPETの対比を試みてきたが、FDG-PETで適格な効果判定を実施するには、客観性のある基礎的な研究データをまず評価する必要がある。

2. 研究の目的

(1) FDG-PETによる肉眼的腫瘍体積 (GTV) の適格な輪郭描出条件をファントム実験で解明：ファントムを使用して、種々の条件 (特に不均一な腫瘍モデルにおける腫瘍輪郭の描出の可否、精度を明らかにする。

(2) 臨床例におけるFDG-PETの放射線治療

計画への応用について、その有用性と限界を明らかにする。

(3) FDG-PET の放射線治療への応用における有用性に関連する因子について、特に増殖分画、遺伝子発現等の病理学的あるいは分子生物学的背景との相関を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ファントム実験：ファントムおよび PET-CT 装置を用いて画像収集をおこない、standardized uptake value (SUV) を応用した GTV の輪郭抽出実験を行った。治療計画に有用な画像収集条件 (二次元および三次元収集で、FDG 濃度、仮想腫瘍体積、画像収集時間等の相違を比較) や再構成条件 (Subset 値、Iteration 値) についてもあわせて検討した。ファントムは、異なる大きさの球体を内蔵した円柱ファントムを用いて、1) 均一濃度の FDG、2) 不均一濃度の FDG、3) 2層、3層の濃度の異なる FDG を用いて上記のような検討を実施した。

(2) 臨床例での検討：臨床例における放射線治療の肉眼的標的体積 (GTV) は一般に CT、MRI 等で決定されることが多いが、最近、FDG-PET 併用の有用性を示す報告が散見されるので 頭頸部扁平上皮癌、放射線治療計画の GTV 決定時における PET の有用性を、造影 CT のみでの治療計画と比較して検討した。

1) 2006 年 2 月～2009 年 8 月、PET 施行後に当施設で放射線治療を行った頭頸部癌症例で、原発巣が病理組織学的に扁平上皮癌と確定している 53 例について、放射線治療計画時に使用する参照画像として①造影 CT のみを使用した場合の GTV : CT-GTV、②造影 CT および PET を使用した場合の GTV : PET-GTV の定性的な比較検討を行った

2) 口腔および咽頭の扁平上皮癌 19 例について、放射線腫瘍医 4 名が、独立に、次の順番で画像を参照して (①造影 CT のみ、②造影 CT および PET を使用)、原発巣の CT-GTV、PET-GTV の描出を行い、それぞれの体積を算出して、比較検討した。

(3) 臨床例の背景因子の基礎的検討：FDG 集積に関与する可能性のある因子として、①腫瘍の増殖分画、②放射線照射後の遺伝子発現等の臨床的および基礎的な検討を行った。組織標本における Ki-67 Labeling Index と FDG 集積との相関の検討、放射線感受性腫瘍と放射線抵抗性腫瘍における放射線照射後の遺伝子発現の比較検討を行った。

4. 研究成果

(1) ファントム実験：

FDG が不均一に分布している種々の状況について、2層、3層構造のアクリル球を用いて検討した結果、FDG 濃度が均一に分布している場合には SUV の最大値に対して 40%～

50%に相当する SUV の輪郭が実際の球体の大きさと比較的良好に一致したが、FDG が不均一に分布している種々のモデル (偏在、多層構造等) では SUV によって描出される輪郭と実際の球体との不一致がありうるようになった。2層性の球形腫瘍モデルの内層に FDG を含んでいない場合、内装の径が大きくなる程、外層の SUV が計算値よりも低下する (過小評価される) 傾向を認め、特に外層の SUV があまり高くない時に顕著であった (図 1)。FDG の偏在モデルでは、SUV による輪郭描出には限界があり、本来は球形の輪郭が変形する可能性が示された (図 2)。

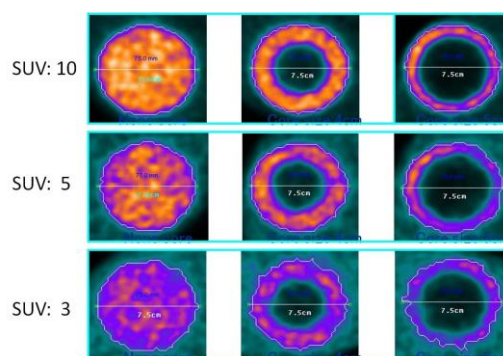


図 1. 2層性、球形モデルにおける FDG 集積：外層にのみ FDG を含む各画像の辺縁の白線は、SUV-max の 40% SUV 値によって求めた輪郭で、ROI 法による。FDG を含まない中心部分の径が大きくなると集積濃度は過小評価された。

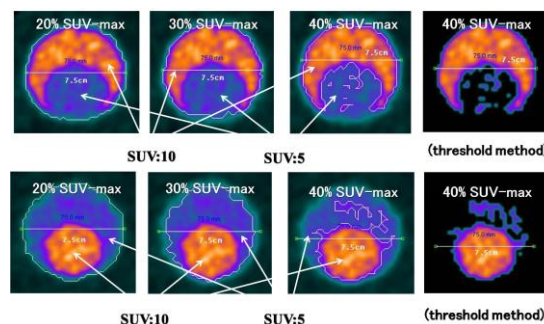


図 2. 2層性、偏在球形モデルにおける FDG 集積：辺縁の線は、SUV-max の 20%、30%、40% SUV 値によって求めた ROI 法による輪郭 (右端のみ threshold 法による輪郭)。内層が偏在して、FDG 濃度が内外で異なる場合、SUVmax 20%では一応球形となるが、%が高くなる程、歪みが大きくなって球形とは言えないような画像となった。

(2) 臨床例での検討：

1) 頭頸部扁平上皮癌 53 例の検討：53 例の頭頸部扁平上皮癌の原発巣では、CT 画像のみで標的決定する場合と比較すると FDG-PET/CT 画像を併用する方が、標的検出の

感度が高いこと（表 1. PET-GTV の原発巣描出感度：96%、CT-GTV の原発巣描出感度：81% ($p < 0.01$)）、特異度や辺縁描出には限界があることを明らかにした。特に、舌癌、歯肉癌、中咽頭癌等において、CT での描出が不明瞭の例が散見されたが、PET では比較的明瞭に描出できる症例が多かった（表 1, 図 3, 4）。

	CT-GTV Sensitivity			PET-GTV Sensitivity	
	n	positive	%	positive	%
Oral cavity	31	24	77	29	94
tongue	14	10	71	13	93
gingiva	8	6	75	7	88
bucca	4	4	100	4	100
mouth floor	4	4	100	4	100
others	1	0	0	1	100
Pharynx	13	10	77	13	100
oropharynx	8	5	63	8	100
hypopharynx	5	5	100	5	100
Nasal/Para	7	7	100	7	100
Others	2	2	100	2	100
Total	53	43	81	51	96

Nasal/Para = Nasal cavity/Paranasal sinus

表 1 CT-GTV と PET-GTV の原発巣描出率：PET-GTV の方が CT-GTV よりも描出率が高い傾向が認められた。

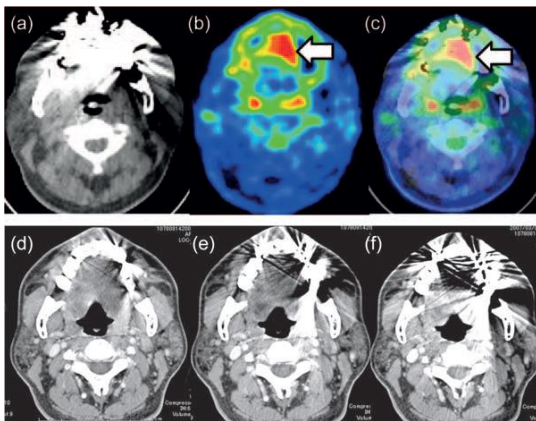


図 3. 舌癌症例：a. 単純 CT, b. FDG-PET, c. FDG-PET/CT, d-e 造影 CT；CT で不明瞭な GTV が PET では明瞭であった（矢印）。

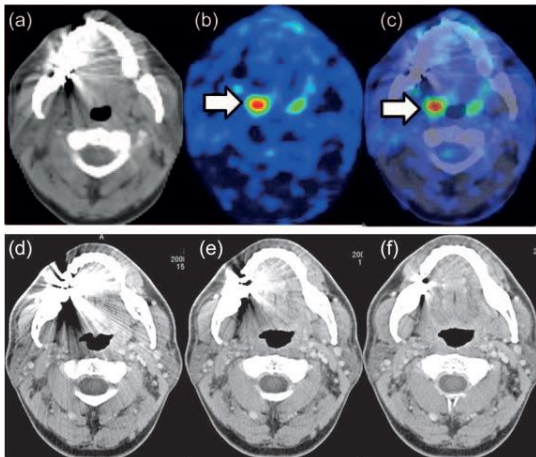


図 4. 中咽頭癌症例：a. 単純 CT, b. FDG-PET, c. FDG-PET/CT, d-e 造影 CT；CT で不明瞭な GTV が PET では明瞭であった（矢印）。

2) 口腔、咽頭の扁平上皮癌 19 例の検討：4 名の放射線腫瘍医による肉眼的標的体積の比較検討では、計画者間の差が減少する傾向が認められた（図 5）。

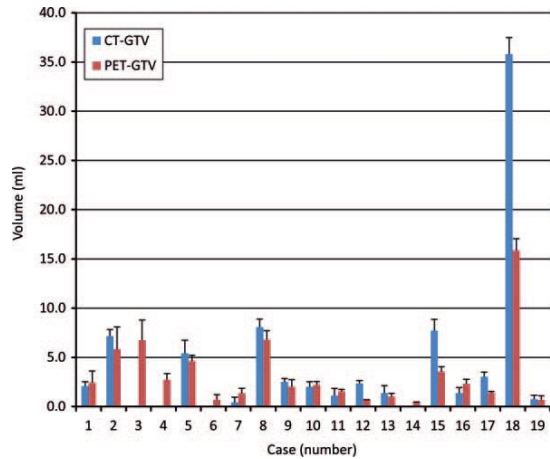


図 5. 放射線腫瘍医 4 名が描出した GTV の比較 (Mean+SD)：PET-GTV の方が CT-GTV に比して SD が小さく、計画者間の差が減少する傾向が示唆された。

(3) 臨床例の背景因子の基礎的検討：

悪性リンパ腫では組織型によって有用性が異なり、特に低悪性度の辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT type、他) では、偽陰性、偽陽性等の問題点が指摘されているが、腫瘍部に一致した FDG 集積を示して有用な例も多かった。さらに例外的に強陽性の場合もあり、そういった例では Ki-67 Labeling Index で評価した増殖分画が高い傾向があることを示唆した。なお、FDG 集積と悪性度との相関に関与すると思われる遺伝子発現についてもアレイ解析等で検討したが、この点についてはまだ明確な結果は得られていない。

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 3 件)

① Kajitani C, Asakawa I, Uto F, Katayama E, Inoue K, Tamamoto T, Shirone N, Okamoto H, Kirita T, Hasegawa M. Efficacy of FDG-PET for defining gross tumor volume of head and neck cancer. J Radiat Res. 査読あり、in press、2013

DOI: 10.1093/jrr/rrs131

② 長谷川正俊、片山絵美子、梶谷千香枝、井上和也、浅川勇雄、玉本哲郎、宇都文昭、吉

村均. 放射線治療計画における PET/CT の有用性について. 臨床放射線, 査読無, 57 巻, 2012, 490-495

③Okada H, Hontsu S, Miura S, Asakawa I, Tamamoto T, Katayama E, Iwasaki S, Kimura H, Kichikawa K, Hasegawa M. Changes of tumor size and tumor contrast enhancement during radiotherapy for non-small-cell lung cancer may be suggestive of treatment response. J Radiat Res 53(2). 査読あり, 2012, 326-332

〔学会発表〕(計 4 件)

①長谷川正俊, 浅川勇雄, 他. 辺縁帯 B 細胞リンパ腫の放射線治療における FDG-PET の検討. 第 48 回日本癌治療学会学術集会. 2010 年 10 月 30 日, 京都.

②宇都文昭, 浅川勇雄, 長谷川正俊, 他. FDG-PET/CT を用いた放射線治療計画の基礎的研究. 第 13 回癌治療増感研究シンポジウム, 2011 年 2 月 11 日, 奈良.

③長谷川正俊, 浅川勇雄, 他. 辺縁帯 B 細胞リンパ腫の放射線治療例における FDG-PET と増殖分画の検討. 第 70 回日本医学放射線学会総会. 2011 年 5 月 9 日~20 日, Web 開催.

④片山絵美子, 浅川勇雄, 他. 悪性リンパ腫の放射線治療後の経過における FDG-PET 偽陽性の検討. 第 71 回日本医学放射線学会総会, 2012 年 4 月 14 日, 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅川 勇雄 (ASAKAWA ISAO)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 20382319

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

長谷川 正俊 (HASEGAWA MASATOSHI)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50251111
梶谷千香枝 (Kajitani CHIKAE)
奈良県立医科大学・医学部附属病院・医員
研究者番号:
宇都 文昭 (UTO FUMIAKI)
大阪物療大学・保険医療学部・教授
研究者番号: