

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461797

研究課題名(和文) 癌に対する線量増加放射線治療の理論確立:FMISO-PETを用いた再酸素化の証明

研究課題名(英文) Reoxygenation by radiation for dose escalated radiation therapy

## 研究代表者

岡本 祥三 (OKAMOTO, SHOZO)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：20431364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：計20例の頭頸部癌患者に対して予定の検査プロトコール(放射線照射前・照射中・照射後のFMISO-PET撮像)を完遂することができた。

得られたFMISO-PET画像データからは、治療前に19例で頭頸部癌原発巣に低酸素が存在すると判断された。治療中のFMISO-PETでは全例でFMISOの集積が治療前より低下し、19例中10例は治療中のFMISO-PETで低酸素が消失していた。治療後のFMISO-PETでは7例で低酸素が消失していたが、残りの2例では低酸素が残存していた。現在まで解析してきた研究結果により、放射線治療早期に再酸素化の存在を示すことができると考えている。

研究成果の概要(英文)：We performed FMISO-PET (pre-therapeutic, inter-therapeutic, and post-therapeutic) studies for 20 patients in accordance with our protocol. Tumor hypoxia was observed in 19 patient on pre-therapeutic FMISO-PET.

FMISO uptake at the inter-therapeutic PET reduced than that at the pre-therapeutic PET in all patients. Tumor hypoxia disappeared at the inter-therapeutic PET in ten patients in these 19 patients. Seven patients showed disappearance of tumor hypoxia at the post-therapeutic PET. However, tumor hypoxia remained in 2 patients.

These results indicates that reoxygenation occurred in the early phase of radiation course by intensity-modulated radiation therapy.

研究分野：核医学

キーワード：FMISO

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌に対する治療は、放射線治療が第一選択となっている。近年、治療後の再発が治療前の低酸素状態の有無と強い関連がある事が判明してきており、低酸素を評価する検査として FMISO-PET が世界的に注目されている。腫瘍の低酸素領域は放射線抵抗性であるが、低酸素領域への放射線照射によってまず再酸素化が起こり、放射線感受性が改善する。その後放射線による抗腫瘍効果が現れると考えられている。通常の放射線照射量では、照射開始初期の放射線が放射線抵抗性から放射線感受性に変化する時期に相当するため、その後の抗腫瘍効果が不十分な状態で治療が終わってしまう事が予想される。このような低酸素領域には IMRT の技術を用いた線量増加放射線治療(dose escalation)を行う事によって、再酸素化後も十分な抗腫瘍効果を発揮する放射線量を照射する事が可能となり、治療効果が向上する事が期待されている(図1)。

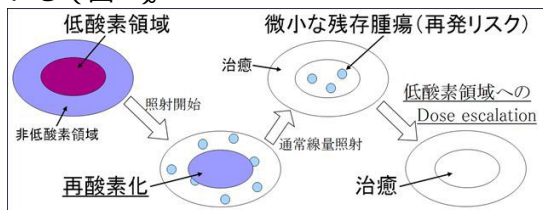


図1：低酸素領域への放射線照射開始後の治療経過モデル

しかし、dose escalation を適用する根拠となる低酸素領域への放射線治療による再酸素化は、実験レベルでは確認されているものの臨床的にはまだ確認されておらず、dose escalation が有効であるのか不明なままである。今後患者に dose escalation を適用するためには、腫瘍に対する放射線照射開始後の再酸素化を臨床的に証明し、dose escalation の妥当性を確立する事が必要不可欠である。

2. 研究の目的

放射線照射開始後の再酸素化を確認する事が当研究の目的である。放射線照射前と治療中に FMISO-PET を行い、照射前に見られた低酸素所見が照射中に消失或いは減弱するかどうかを定量的に評価し、臨床的な再酸素化の有無を明らかにする。さらに治療終了後の FMISO-PET においても低酸素所見の変化を評価し、治療効果と低酸素状態の関係を明らかにする。また、治療終了後も経過観察を継続し、再酸素化が治療後の再発との関連も検討する事により、dose escalation への応用の基盤となる根拠を築いていく。

3. 研究の方法

- (1) 放射線治療(IMRT)を行う予定となった頭頸部癌患者を対象として研究を行う。
- (2) 対象患者に対して、放射線照射前と治療中、治療後に FMISO-PET を行う。
- (3) 照射前に見られた低酸素所見が、治療中に消失或いは減弱する事かどうかを統計学的に比較検討する。
- (4) 上記解析結果から、放射線治療による再酸素化の有無を確認し、dose escalation の適用に対する根拠を確立する。

具体的には、図2 に示す役割分担と手順により、放射線治療開始後の再酸素化を評価する。

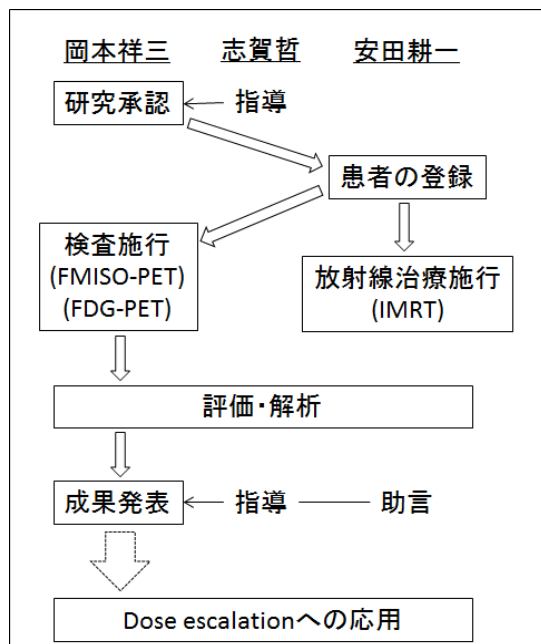


図2：当研究の役割分担と研究手順

【研究承認】

(1) 本研究の開始前に、当大学の倫理委員会による承認を得る。

【患者登録】

(1) 当大学病院を受診し、IMRT を用いた放射線治療を行う予定となった未治療の頭頸部患者を対象とする。研究分担者である安田耕一が、患者の研究への entry を行う。

【検査施行】

- (1) 放射線治療前と治療開始後(治療中, 約30Gy 程度)に FMISO-PET を行う(図3)。
- (2) 抗腫瘍効果を評価するために、FDG-PET を上記 FMISO とほぼ同時期に行う。



図3：検査施行の流れ

1 回の FMISO-PET は、約 10mCi の FMISO を患者に経静脈的に投与した後、4 時間後に PET/CT 機器で撮像を行う。撮像前に FMISO 集積の定量解析のデータ収集のために静脈採血を 1 回行う。撮像は当院の高性能 PET/CT

撮像機器(Siemens 社製の Biograph64 TrueV option)を用い、CT と PET 撮像を同一の機器で行う(図4)。

それぞれの FMISO-PET とできるだけ近い時期に、FDG-PET も行う。臨床と同様の条件で、体重あたり 4.5MBq/kg の FDG を投与し、1 時間後に CT と PET 撮像を同一の機器で行う。

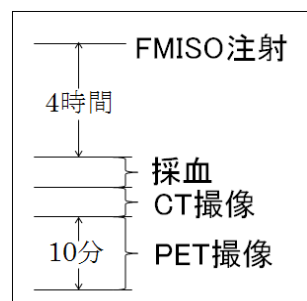


図4：FMISO-PET 検査の流れ

#### 【評価・解析】

(1) 治療開始前と治療開始後の FMISO-PET で低酸素状態を示唆する所見が、治療開始後の FMISO-PET で消失或いは減弱するかどうかを統計学的に比較検討する。

(2) FMISO-PET の所見変化と FDG-PET の所見変化を比較検討し、再酸素化(FMISO-PET による低酸素所見の消失・減弱)が抗腫瘍効果(FDG-PET による糖代謝の低下)に先立ってみられることを確認する。

(3) FMISO-PET で低酸素所見の有無が FDG-PET での抗腫瘍効果に影響を与えるかどうかを統計学的に解析する。

(4) FMISO-PET で低酸素所見の有無が通常の IMRT 終了後の再発に実際に関連するかどうかを統計学的に検証する。

#### 4. 研究成果

平成 26 年度で予定の症例数に対して FMISO-PET 及び FDG-PET 検査を行った。

「3. 研究の方法【評価・解析】」に従い結果を報告する。

(1) 治療開始前に見られた、低酸素状態を示唆する FMISO-PET の所見は、Tumor to blood ratio(TBR)、Tumor-to muscle ratio(TMR)いずれの集積評価でも、放射線治療開始後に有意に低下していた ( $p < 0.001$ 、図5)。

(2) 上記の FMISO-PET の所見変化は、FDG-PET の所見変化と比較し早期で顕著に見られており、再酸素化(FMISO-PET による低酸素所見の消失・減弱)が抗腫瘍効果(FDG-PET による糖代謝の低下)に先立って見られた(図5)。

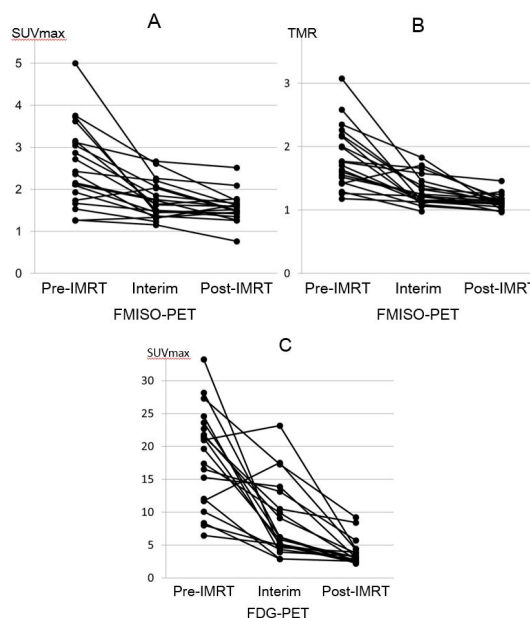


図5:治療前・中・後の FMISO 集積の低下(A,B)と FDG 集積の低下(C)

(3) 最終的に解析の対象となった 20 例のうち、19 例が治療前の段階で FMISO-PET で低酸素所見があり、低酸素がなかった症例は 1 例のみだった。そのため、治療前の FMISO-PET での低酸素所見の有無が FDG-PET で評価した抗腫瘍効果に影響を与えるかどうかについては、統計学的に解析できなかった。ただし治療中の FMISO-PET の集積程度 (Tumor to blood ratio、Tumor to Muscle ratio) は、FDG-PET の集積の治療前後の減少率の間に中等度の相関を認め、治療中の低酸素の有無が治療効果に影響している可能性が示唆された。

(4) 対象患者の中に、当研究の後別の補助化学療法を受けた群と受けなかった群があり、再発の有無はこれの影響を受けるため、通常の IMRT 後の再発との関連については正確に解析できなかった。

この結果に関する論文を完成させ、英文医学雑誌「European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging」に投稿した。Major revision の返答を受け、現在は修正し再投稿する段階である。

#### 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 1 件)

Shozo Okamoto, Tohru Shiga, Koichi Yasuda, Shiro Watanabe, Kenji Hirata, Ken-ichi Nishijima, Keiichi Magota, Katsuhiko Kasai, Rikiya Onimaru, Kazuhiko Tuchiya, Yuji Kuge, Hiroki Shirato, Nagara Tamaki.

The reoxygenation of hypoxia and the reduction of glucose metabolism in head and neck cancer by fractionated radiotherapy with intensity-modulated radiation therapy. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 査読あり。2016年6月1日 Epub ahead of print

〔学会発表〕(計 7件)

(1)平成28年4月15日 第75回日本医学放射線学会総会、パシフィコ横浜(横浜)シンポジウム 岡本祥三. FMISO-PETを用いた低酸素分子イメージングと新たな治療戦略への展望

発表者名(岡本祥三)

(2)平成26年11月7日 第54回日本核医学会学術総会、大阪国際会議場(大阪)

一般口演 岡本祥三、志賀哲、安田耕一、孫田恵一、葛西克彦、久下裕司、白土博樹、玉木長良. 頭頸部癌に対するIMRTにおける腫瘍低酸素の経時的変化

発表者名(岡本祥三)

(3)平成26年11月8日 第54回日本核医学会学術総会、大阪国際会議場(大阪)

シンポジウム 岡本祥三. 低酸素PETイメージングによるIMRTを用いた治療計画への応用

発表者名(岡本祥三)

(4)平成26年10月19日 EANM Congress 2014. Gothenburg(Sweden)

一般口演 Shozo Okamoto, Tohru Shiga, Koichi Yasuda, Keiichi Magota, Katsuhiko Kasai, Yuji Kuge, Hiroki Shirato, Nagara Tamaki. Serial changes of hypoxia and glucose metabolism in head and neck cancer after Intensity Modulated Radiation Therapy.

発表者名(岡本祥三)

(5)平成26年4月10日 第73回日本医学放射線学会総会、パシフィコ横浜(横浜)

一般口演 岡本祥三、志賀哲、安田耕一、孫田恵一、葛西克彦、久下裕司、白土博樹、玉木長良. 頭頸部癌に対するIMRTによる腫瘍低酸素の経時的変化

発表者名(岡本祥三)

(6)平成25年11月9日 第53回日本核医学会学術総会、福岡国際会議場(福岡)

一般口演 岡本祥三、志賀哲、安田耕一、孫田恵一、葛西克彦、久下裕司、白土博樹、玉木長良. 頭頸部癌に対するIMRTにおける腫瘍低酸素の経時的変化

(7)平成25年6月11日 SNMMI 2013 Annual Meeting. Vancouver(Canada).

一般口演 Shozo Okamoto, Tohru Shiga, Koichi Yasuda, Keiichi Magota, Katsuhiko Kasai, Yuji Kuge, Hiroki Shirato, Nagara Tamaki. Serial changes of hypoxia in head and neck cancer by fractionated radiotherapy with IMRT.

〔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:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

岡本 祥三 (OKAMOTO SHOZO)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号: 20431364

### (2)研究分担者

安田 耕一 (YASUDA KOUITI)

北海道大学・大学院医学研究科・特任助教

研究者番号: 00431362

志賀 哲 (SHIGA TOHRU)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 80374495