

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461822

研究課題名(和文) PETおよびMRIを用いた腫瘍内低血流域の特性評価

研究課題名(英文) Characterization of intratumoral hypovascular areas with PET and MRI

研究代表者

巽 光朗 (Tatsumi, Mitsuaki)

大阪大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60397700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍内部の低血流域における低酸素以外の特性を、PETを中心とする画像を用いて評価した。FDGを用いたPETからブドウ糖代謝の情報を得た。原発性肝腫瘍においては、FDG集積亢進と血流低下との関連が、膵臓癌ではFDG集積亢進とMRIから得た拡散低下との関連が明らかになった。腫瘍内FDG集積の不均一性は、膵臓癌で血流と関連していることが分かり、食道癌では、化学療法に対する治療効果や手術後再発に対する予測に有用である可能性が示された。さらに、腫瘍内FDG集積に対するテクスチャ解析では、テクスチャ指標の中に腫瘍体積やFDG集積の程度に影響されない再発予測因子があることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Characteristics other than hypoxia in hypovascular areas inside the tumor were evaluated using images mainly on PET. Information on glucose metabolism was obtained from FDG PET. Association between increase in FDG uptake and decrease in blood flow was revealed in cases of primary liver tumors, and association between increase in FDG uptake and decrease in diffusion index from MR images was also clarified in pancreatic cancer cases. Intratumoral heterogeneity of FDG uptake was shown to be related to blood flow in pancreatic cancer, and showed the possible usefulness to predict treatment effect on chemotherapy and postoperative recurrence in esophageal cancer. Furthermore, texture analysis of intratumoral FDG uptake revealed that one texture feature allowed prediction of recurrence while it was not related to tumor volumes or degree of FDG uptake.

研究分野：核医学

キーワード：PET 腫瘍 低血流

1. 研究開始当初の背景

腫瘍内部の低血流域はしばしば低酸素域を伴い、抗癌剤や放射線などに対して治療抵抗性を示す。培養細胞や担癌動物のモデルでは、腫瘍内低酸素に関する様々な知見が報告されている。しかし、低血流域での低酸素以外の特性については、少なくとも生体下の画像を用いた手法では十分に評価されていない。生体下での低血流域に関する新たな知見は、より良い治療計画や効果判定予測に繋がる可能性があると考えられる。従って、腫瘍内低血流域の特性を、生体下に非侵襲的に画像を用いて評価することは、非常に意義の大きなことである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、腫瘍内低血流域の特性、特に低酸素以外の特性評価を、PETおよびMRIの双方から得た機能・代謝画像により多角的に行うことである。

腫瘍内低酸素域についての画像関連の研究では、担癌動物モデルにおける蛍光イメージングが多くの優れた成果をあげている。しかし、人での実現可能性を考慮した場合には、シグナル強度や機能・代謝の評価という観点から、PETを中心に据える必要があると考えられる。近年の放射線治療では、腫瘍内部においても照射線量の調節が可能な強度変調放射線治療 (IMRT) が普及しつつあり、治療抵抗性が予想される低酸素域に線量を追加する研究結果も報告されている。従って、PETにおいても、腫瘍内低酸素域の単なる検出やその程度の評価にとどまらず、分布の描出までが求められると思われる。我々のこれまでの研究過程で培った技術を本研究に応用し、腫瘍内における放射性薬剤集積の不均一を、視覚的および定量的に示すことを目標とした。

臨床用の一体型 PET-MRI 装置も将来的に普及が予想されることから、PET と MRI 双方を

用いて多角的に腫瘍の性状を評価することは一般的になると考えられる。従って、本研究では PET に加え、MRI も腫瘍内低血流域の特性評価に用いた。MRI は CT に比して腫瘍内部描出において組織コントラストに優れており、また、機能画像の取得や放射線被曝低減も可能である。

3. 研究の方法

先ず、FDG PET-CT と造影 MRI あるいは CT が施行された原発性肝腫瘍症例において両者の画像の比較を行い、腫瘍におけるブドウ糖代謝と血流との関連を求めた。また、膵臓癌症例においては、腫瘍内における FDG 集積の強度と MRI から得た拡散強調像 (細胞密度に関連) との比較を行った。

その後、腫瘍内低血流域に見られる FDG 集積の不均一性について、様々な手法を用いて重点的に検討した。食道癌および膵臓癌の症例を対象とした。尖度や歪度といった比較的計測の容易な不均一性の解析に加え、より高度なテクスチャ解析も行った。腫瘍内血流に関しては、dynamic 造影法併用の dual-energy CT から得たヨード造影濃度も指標とし、テクスチャ指標との関連を求めた。

さらに、手術前の化学療法前後に FDG PET が行われた食道癌症例において、腫瘍内 FDG 集積の不均一性が治療効果や予後の予測に有用であるか否かを検討した。化学療法前の腫瘍内部の構造に対してテクスチャ解析を行い、metabolic tumor volume (MTV) 等の腫瘍体積指標との関連を求めた。

4. 研究成果

造影 MRI あるいは CT で多血性腫瘍を示唆する造影パターンの原発性肝腫瘍においては、多くで有意な FDG 集積を確認できず、特に肝細胞癌ではほぼ全例で確認できなかった。また、乏血性の造影パターンの腫瘍では、ほとんどが強い FDG 集積を示していた。FDG

集積を示した多血性および乏血性腫瘍の比較では、後者の集積は前者よりも強かった。これらのことより、原発性肝腫瘍において、ブドウ糖代謝亢進と血流低下との関連が示唆された。また、膵臓癌における FDG 集積の強度と MRI から得た拡散強調像との比較では、FDG 集積亢進と拡散低下との関連が観察された。

術前化学療法を行った食道癌において、腫瘍内 FDG 集積の尖度および歪度は、腫瘍活動性の評価に用いられる standardized uptake value (SUV) や metabolic tumor volume (MTV) とは関連が乏しいことが明らかになった。一方、治療効果や手術後の再発とは関連があり、腫瘍内集積不均一性が治療効果や術後再発の予測に有用である可能性が示された。

膵臓癌における血流とテクスチャ指標との関連についての検討では、血流の指標である造影後期の腫瘍内ヨード造影濃度は体積と逆相関し、様々なテクスチャ指標と関連することが分かった。中でも、SUV histogram variance, SGLDM uniformity, correlation, NGTDM contrast, complexity とは強い正 ($r > 0.6$) の、SGLDM entropy, homogeneity とは強い負 ($r < -0.6$) の相関を示すことが明らかとなった。これらは、SUV と関連のあるテクスチャ指標とは異なっていた。

食道癌におけるテクスチャ指標と術前化学療法治療効果や手術後再発の予測に関する検討では、様々なテクスチャ指標が腫瘍体積指標と関連していること、テクスチャ、腫瘍体積、いずれの指標も治療効果予測を行うことはできないことが分かった。腫瘍体積指標は関連がなかったが、複数のテクスチャ指標は再発の予測に有用であることが分かった。多変量解析の結果、2次指標である SGLDM-entropy, inverse difference moment, uniformity が統計学的に有意な再発予測因子であり、中でも SGLDM inverse difference moment は腫瘍体積や FDG 集積の程度に影響さ

れない因子であることが明らかとなった。

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)

[学会発表] (計 4 件)

1 . Tatsumi M, Isohashi K, Kato H, Watabe T, Hatazawa J. Prediction of treatment response and recurrence with texture analysis or volumetric parameters on FDG PET in patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy and surgery. Society of Nuclear Medicine's 63rd Annual Meeting, June 11-15, 2016, San Diego (USA)

2 . Tatsumi M, Sakane M, Onishi H, Isohashi K, Ishibashi M, Hatazawa J. Associations of iodine content obtained from dual-energy contrast-enhanced CT and texture features or volumetric parameters on FDG PET in pancreatic cancer. Society of Nuclear Medicine's 62nd Annual Meeting, June 6-10, 2015, Baltimore (USA)

3 . Tatsumi M, Yanagawa MD, Watabe T, Kim T, Tomiyama N, Hatazawa J. Prediction of treatment response and recurrence with SUV-volume histogram analysis on FDG PET/CT in patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy and surgery. The 100th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America (RSNA 2014). Nov. 30-Dec. 5, 2014, Chicago (USA)

4 . Tatsumi M, Sakane M, Kim T, Onishi M, Hori M, Isohashi K, Shimosegawa E, Tomiyama N, Hatazawa J. Association between enhancement patterns on dynamic

contrast-enhanced CT/MRI and FDG PET-CT findings in primary liver tumors. The 99th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America (RSNA 2013). Dec. 1-6, 2013, Chicago (USA)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

巽 光朗 (TATSUMI MITSUAKI)

大阪大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：6 0 3 9 7 7 0 0

(2)研究分担者

金井 泰和 (KANAI YASUKAZU)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号：6 0 3 9 7 6 4 3

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()