

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861092

研究課題名(和文) 肺癌に対する化学療法の効果予測と判定の為に腫瘍血流イメージング法の確立

研究課題名(英文) Establishment of tumor blood flow imaging to predict the chemotherapy effect for lung cancer

研究代表者

梁川 雅弘 (Yanagawa, Masahiro)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00546872

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はCTおよび水PET/CTを用いて、腫瘍血流を定量解析することでBevacizumab (BEV)をはじめとする化学療法に対する治療有効性の予測および治療効果判定法を検証し、血流イメージング法を確立することである。

化学療法前後での腫瘍血流の変化は、BEV使用群で、治療後に有意に低下が認められ、早期に血流が大きく低下するほど、再発もしくは再増大するまでの時間が短いことが判明した。つまり、BEV投与後早期に血流が低下する群では、抗血管新生治療薬が有用でない可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to establish tumor blood flow imaging by evaluating tumor blood flow in patients with non small cell lung cancer (NSCLC) before and after treatment of (BEV) using 150-water PET and CT perfusion. There was a significant difference between tumor blood flow before and after chemotherapy with BEV. Large decrease in blood flow early after treatment of BEV was associated with short time to tumor progression. The antiangiogenic therapy might not have benefit for the patients with tumor blood flow decrease early after BEV.

研究分野：放射線医学

キーワード：肺癌 腫瘍血流 水PET/CT VEGF

1. 研究開始当初の背景

血管新生は、腫瘍の増大・増殖・転移などに必要とされており、血管新生に関与する因子として Vascular endothelial growth factor (VEGF) は重要である。近年、VEGF に対するモノクローナル抗体として、Bevacizumab (Avastin®) が登場した。本薬剤は、VEGF に結合し、その働きを阻害する分子標的剤のひとつである。

近年、癌治療に対して、様々な分子標的剤を用いた化学療法が登場しているが、有効な治療薬の選択だけでは、患者の予後や QOL 改善には繋がらない。つまり、治療薬に応じた適切な治療効果判定が必要である。一般に、分子標的剤のような細胞増殖抑制剤は、通常の細胞破壊性の抗癌剤と異なり、腫瘍サイズの大きな変化がなくても、その活動性は著明に低減していることも多い(J Clin Oncol. 2004;22:4442-5.)。分子標的剤を用いた場合、治療効果判定基準として主流となっている RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) のような解剖学的な腫瘍サイズの変化を基準にした画像評価法では、治療効果判定を誤ってしまう可能性があり、positron emission tomography (PET) を用いた腫瘍代謝の評価の方が適切であると思われる。また、PET を用いた評価基準として PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) も近年、提唱されており、新しい治療効果判定法として期待されている(J Nucl Med. 2009;50:122-50.)。

さて、Bevacizumab の効果を評価する場合、腫瘍血流の変化そのものを評価する方がより合理的と考えられる。現在、臨床では血流測定法の一つに 150 にて標識した水 (H_2^{150}) を用いた脳血流 PET 法がある。本手法は腫瘍血流測定への単独使用は保険外診療とされているが、化学的構造式も自然界に存在する水と同等で、非常に安全性の高い薬剤であり、肺腫瘍血流を定量的に測定可能とする手法

であることが報告されている(J Nucl Med. 2010;11:1684-90.)。一方、CT を用いた手法には、造影剤を急速静注し、腫瘍の同一断面の経時的な撮像を行うことで、血流解析を可能とする perfusion CT がある。

2. 研究の目的

本研究は、CT および水 PET/CT を用いて、腫瘍の血流評価を化学療法の前後で行い、腫瘍血流の変化の観点から Bevacizumab をはじめとする化学療法の治療効果判定や有効性の予測を検証し、血流イメージング法を確立することである。

3. 研究の方法

1) 画像データの収集

非小細胞肺癌の化学療法前 (Bevacizumab 使用群、非使用群) の患者を対象とし、化学療法の前後において、水 PET/CT と perfusion CT の撮像を行う。

<水 PET/CT>

撮像タイミング

* 検査 1 回目(化学療法前) について：
治療前の画像診断および腫瘍の血流評価のベースライン測定の為に撮像する。検査時期は、化学療法の直前が最善であるが、検査薬剤合成日も考慮し、化学療法開始の約 1-7 日前を目安とする。

* 検査 2 回目以降 (化学療法後) について：
化学療法後の評価は、薬剤投与後約 1-3 日目、各クール終了後 (最大 4 クールまで) に撮像する。

撮像法

Journal of Nuclear Medicine 2010; 51: 1684-1690 にて報告されている水 PET 検査のプロトコルを参照とし、以下の手順で行う。

1. 橈骨動脈より 22G サーフロ針を用いて動脈ラインを保持する。
2. H_2^{150} の静脈投与と同時に動脈採血を行い、

動脈血中の放射能濃度の経時的変化を測定する。動脈血中放射能濃度のモニタリングには装置付きの検出器を用いる。これを実測入力関数とし、Basic function 法により血流マップを作成する。

3. $H_2^{15}O$ の静脈投与と同時に施行し、PET 画像収集も開始し、肺癌の放射能濃度の経時的変化についても計測する。動脈血放射能濃度および PET 画像上の放射能濃度の積分値より、定量的な血液灌流量画像をコンピュータ上で作成し、解析を行う。尚、PET 画像上の大動脈内の関心領域から算出した非侵襲的入力関数を用いた血流マップも上記とは別に作成する。

<perfusion CT>

撮像タイミング (水 PET に準じる)

撮像法

当院 64 列 MDCT (GE Discovery CT750HD) にて以下の手順で撮像する。

1. 造影剤量は 0.5mgI/kg とし、注入速度は 4-5ml/s にて静注する。

2. 肺腫瘍への血流到達は早いため、Bolus Tracking 法により撮像開始タイミングを決定する。

3. シネモードにて腫瘍の同一断面を経時的に撮像する。この際、大動脈 (気管支動脈系) もしくは肺動脈が必ず撮像範囲内に含まれるように撮像範囲を設定する。電流は 50mA 固定とし、1 秒間隔で撮像し、合計 40 秒間撮像する。尚、逐次近似再構成法 (ASiR) 使用し、画質を担保したまま線量を抑える。

(perfusion CT による被曝量 : 約 8.8mSv)

2) 採血と血清 VEGF 測定

専用の測定 ELISA キットもしくは外注により血清 VEGF 値を算定する。

3) 腫瘍血液灌流量の評価方法

水 PET/CT での評価方法

PET 画像上の腫瘍に関心領域を置き、その放射活性を測定する。画像を用いた灌流量 $C_{PET}(t)$ は、以下のコンパートメントモデルに当てはめて計算する。

$$C_{PET}(t) = (1 - V_A - V_V) * F * C_A(t) * e^{-F/Vt * t} + V_A C_A(t) + V_V C_V(t)$$

F : 腫瘍血液灌流量、 V_A : 動脈血流量、 V_V : 肺動脈血流量、 Vt : 腫瘍組織内の $H_2^{15}O$ の拡散容積あるいは分配定数、 $C_V(t)$: 右心室から肺動脈内の放射活性。尚、 $C_A(t)$ は、実測入力関数の計測値と非侵襲的入力関数の計測値の両方を各々当てはめる。

Perfusion CT での評価方法

Advantage Workstation 4.5 VS4 (GE Healthcare) に画像データを送信し、腫瘍の血流パラメーターとして Blood flow (mL/min/100g), Blood Volume (mL/100g), Time to peak (sec), Permeability (mL/100mL/min) を deconvolution-based software (CT Perfusion 4, GE Healthcare) にて計測する。

4) 上記データを用いて、統計的解析を行う。

水 PET/CT の実測入力関数からの血液マップ、および非侵襲的入力関数からの血液マップの相関性を検討し、回帰式を作成する。非侵襲的な方法による腫瘍血流測定の可能性を検討する。

水 PET/CT による血流変化、perfusion CT による血流変化を定量化する。また、各モダリティを用いた場合の化学療法の効果判定と、血清 VEGF 値、患者予後 (再発・死亡) との相関性を検討する。同時に、化学療法の効果予測に有用な画像学的パラメーターの有無についても検討する。

4. 研究成果

腫瘍血液灌流量測定における入力関数の検討 : 動脈血中の測定値を用いた実測入力関数 (BSIF) による血液マップと PET 画像を用い

た非侵襲的入力関数 (IDIF) による血流マップの形状は類似しており、両者を用いて計測した各肺腫瘍血流値の相関性は高かった。相関係数 r は、0.943-0.993 であった。また、腫瘍の平均血流量は 0.1-0.4 ml/cm³/min であった。(図1)

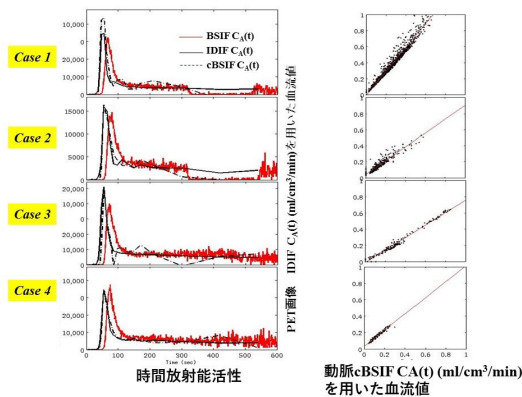


図1: cBSIF_{CA}(t) : 橈骨動脈と肺腫瘍との距離がはなれているため、BSIF_{CA}(t)を補正した値。上から順に回帰式は、 $y = 1.501x - 0.0064$ 、 $y = 0.868x + 0.382$ 、 $y = 0.772x - 0.014$ 、 $y = 0.983x + 0.035$ である。

水 PET/CT を用いた検討：化学療法前後での血流値の定量化と治療効果や予後（再発）との関係：

化学療法前後での血流変化は、Bevacizumab 使用群に有意差があり、baseline に比して、治療後に有意に血流の低下が認められた ($p = 0.03$) (図2)

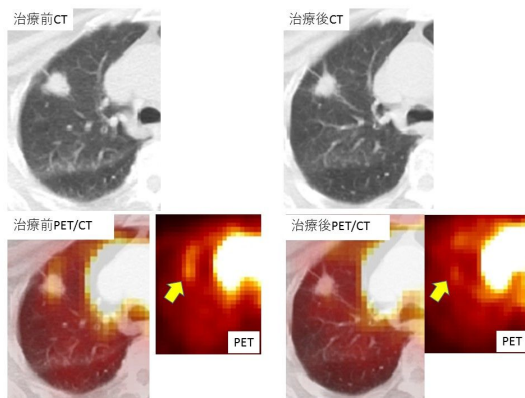
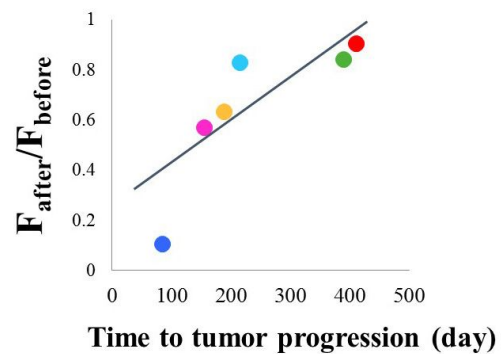


図2: 67歳女性(肺腺癌に対して、カルボプラチン、パクリタキセル、アバスチン治療前とその二日後のCT)。治療前後のCTでのサイ

ズ変化は殆ど認められなかったが、水 PET/CT では、治療前の血流値が 0.256 ml/cm³/min から治療後の血流値が 0.059 ml/cm³/min と低下した。

また、Bevacizumab 使用群において、治療開始から腫瘍再発・再増大するまでの時間 (time to tumor progression) と血流比 (F_{after}/F_{before} 治療後血流/F_{before} 治療前血流) との関係を検討した結果を示す。(図3)



両者の間には正の相関が認められ (相関係数 $r : 0.855$)、 $y = 0.2729 + 0.001616x$ の回帰式を得ることができた。血流比が小さい (使用後に早期に血流が大きく低下する) 症例ほど、腫瘍再発もしくは再増大するまでの時間が短いことが判明した。尚、血清 VEGF 値との関連性は認められなかった。

CT を用いた検討

研究当初は実施予定であったが、水 PET/CT と同時に施行する際の放射線被曝が少なからず増加することを理由に、検査承諾を十分に得られず断念した。

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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

梁川雅弘 他、肺癌血流の画像学的定量化解析：CT perfusion & Radioactive water-PET の臨床応用、第 8 回横断的腫瘍フォーラム、2015 年 7 月、大阪

梁川雅弘 他、Imaging Assessment for Anti-Tumor Therapy: therapeutic response for thoracic tumors using CT or PET/CT、第 74 回日本医学放射線学会総会、2015 年 4 月 16 日、横浜

梁川雅弘 他、Monitoring Response to Antiangiogenic Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer using ¹⁵O-water PET: the Relationship between Tumor Blood Flow and the Prognosis、(RSNA 2011)、2015 年 11 月 29 日~12 月 4 日、マコーミックプレイス・コンベンションセンター (USA)

〔図書〕(計 2 件)

梁川 雅弘 他、NUCLEAR ONCOLOGY-Second Edition、RADIONUCLIDE IMAGING IN THE ASSESSMENT OF RESPONSE TO ANTI-TUMOR TREATMENT、2014、Chapter 32、pp. 498-513.

梁川 雅弘 他、PET Journal、特集 1 核医学診断の進歩 抗腫瘍療法の画像診断:胸部腫瘍の PET/CT による治療効果判定、2015、第 32 号、pp.27-30.

6. 研究組織

(1)研究代表者

梁川 雅弘 (YANAGAWA MASAHIRO)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：00546872

(2)研究分担者

なし
研究者番号：

(3)連携研究者

なし
研究者番号：