

令和元年6月26日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10345

研究課題名（和文）脳腫瘍治療前後のPET代謝画像を用いた画像解析による早期治療効果判定法の開発

研究課題名（英文）Development of early judgment method of treatment effect by analysis using PET metabolism image for pre and post brain tumor treatment

研究代表者

松下 葉子（Matsushita, Yoko）

大阪医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：70512094

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）：ホウ素フェニルアラニンをトレーサーとしたアミノ酸PET (FBPA-PET)は脳腫瘍治療後の治療効果の判定において有用である。脳腫瘍治療前後のFBPA-PET画像に対し、観察期間中における画像解析結果の推移を検討し、どの段階で治療効果の判定が可能であったかを検討した。各時点でのPET画像に対して、本研究で試作・使用する解析手法を用いて有用なパラメータの検出およびカットオフの算出を行った。FBPA-PETを用いた治療効果判定の手法を確立し、定量的パラメータを用いた経時的変化から効果判定を実施する有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は悪性脳腫瘍の経過観察に有用であるばかりでなく、良性病変に対しても、画像による経過観察期間の短縮または延長の判断や、治療無効例に対する早期外科療法の適応判断などに応用可能で、医療の向上および経済効果においても特に有効となる。

治療効果の早期判定は癌治療において重要な課題であり、治療後早期に効果判定がなされればその後の無意味な治療の継続が防止可能となり、患者への肉体的負担の軽減や医療経済上も有益となる。また、治療無効時のその後の治療のタイミングを遅らせることなく新規または別のプロトコルでの加療を行うことができる。

研究成果の概要（英文）：The amino acid PET (FBPA-PET) using boron phenylalanine as a tracer is useful in determining the therapeutic effect of post brain tumor treatment. For FBPA-PET images of pre and post brain tumor treatment, we examined the transition of the results of analysis during the observation period, and at which stage it was possible to determine the therapeutic effect. Detection of useful parameters and calculation of cutoff for the PET images at each time point were performed using the analysis method that is prototyped and used in this research. We established the method of evaluation of treatment effects using FBPA-PET, and showed the usefulness to carry out the effect evaluation from the change over time using quantitative parameters.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：PET 悪性神経膠腫 放射線壊死 画像解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

従来我々は、通常の CT 撮影 (造影) や MRI 撮影 (T1 強調, T2 強調, FLAIR や Gd 増強画像) 上の変化から腫瘍に対する放射線・化学療法などの治療効果を客観的に評価してきた。これらの手段では、画像上の効果判定は腫瘍の縮小効果をもってなされ、非増大などの治療効果は過小評価となるため評価基準の見直しが必要ともいわれている。当施設では最近、¹⁸F でラベルしたフェニルアラニンをトレーサーとしたアミノ酸 PET (FBPA-PET) を診断および治療効果判定・再発の早期発見に積極的に応用し、その有用性を報告している。本手法は、研究者の施設において悪性神経膠腫に対して行ってきた硼素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy; BNCT) の際に用いる治療薬 BPA の、治療前に薬物の集積を解析するために用いられてきた診断画像で、治療後の効果判定においても非常に有効な手法でもある。現在癌スクリーニングとして用いられているグルコース PET (FDG-PET) は、全身検索や転移巣の検索に威力を発揮しているが、糖代謝の活発な脳内においては検出力が低下する。またアミノ酸 PET の代表であるメチオニン PET (Met-PET) は、検出力に勝り腫瘍の質的診断などにおける有用性が高いが、¹¹C をトレーサーとするこの検査は、試薬のデリバリーが困難で、広く一般的には普及しがたい。したがって現時点では、FBPA-PET がもっとも有用な検査と考える。

これまでの解析によると、FBPA-PET における悪性神経膠腫の病変/正常脳 (lesion / normal tissue; L/N) 比は、再発なしと診断した例より有意に高い値を示し、鑑別が可能であった。再発例では新規診断例に比べ、若干 L/N 比が低い傾向にあるものの有意差はなかった。さらに ROC 解析を加えた結果から、L/N 比において腫瘍陽性と判断されるカットオフ値は 2.6 以上、腫瘍の再発なし (壊死を含む) と判断される値は 1.5 以下となり、L/N 比から両者の鑑別が可能であることがわかってきた (図 1)。

しかし、一部の良性腫瘍や明らかな腫瘍再発のない壊死巣で、正常組織に対し比較的高集積を示すことに違和感が残った。心・大動脈を含めた全身撮影を実施した例に対し、正常脳 (N)、大動脈 (Ao)、頭蓋内静脈洞 (SSS) を関心領域とした実測値から比を算出した (図 2)。この組織ごとの比を用い、従来の L/N 比と対比し、相関をみた。また、腫瘍再発を認めない病変部に対し、正常組織の関心領域を血管 (静脈洞) に設定し再度解析を加えることで、病変/血管比が 1 に近い値をとることがわかった (図 3)。つまり、壊死巣または再発のない組織は、FBPA-PET 画像において脳静脈とほぼ同じ値を示していることになる。

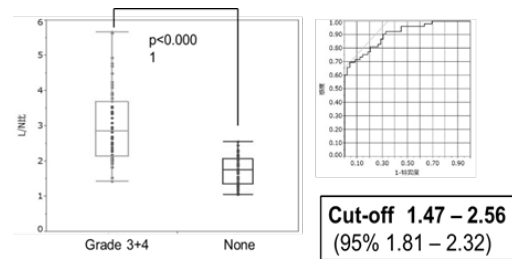


図 1. 悪性神経膠腫 (grade3+4) 壊死又は再発なし (None) との比較
悪性神経膠腫の L/N 比は 3.0、無再発症例は 1.7 で、再発のない症例は悪性神経膠腫よりも有意に低い値を示した。両者の鑑別となる L/N 比のカットオフ値は 1.47-2.56 であった。

	N/Ao	N/SSS	Ao/SSS
mean	0.664	0.75	0.88
SD	0.10	0.08	0.08

N : Ao : SSS = 1 : 1.51 : 1.34

図 2. 正常脳 (N) : 大動脈 (Ao) : 静脈洞 (SSS) 比
既存例の全身撮影の PET から、正常脳 (N)、大動脈 (Ao)、頭蓋内静脈洞 (SSS) を関心領域とした実測値を算出した。

glioblastoma (n=10)

	L/Nmax	L/Nmean	L/SSSmax	L/Ao
mean	2.75	3.23	1.81	1.61
SD	0.5	0.5	0.3	0.3

放射線壊死 (n=9)

	L/Nmax	L/Nmean	L/SSSmax	L/Ao
mean	1.58	1.81	1.19	1.05
SD	0.3	0.4	0.3	0.2

図 3. 補正式より算出した各組織ごとの比
放射線壊死を主とする組織において、病変 (L)/血管 (Ao) 比がほぼ 1 に近い値を示した。

PET 検査は以前から組織の血液灌流の影響を受けることが指摘されており、CT、MRI では増強効果を受けない病変で真の価値が発揮されるといわれる。増強効果を示す病変の病態をアミノ酸代謝の観点から解析するには、この灌流の影響を症例毎に評価し、補正する手法が必要である。

2. 研究の目的

灌流を評価する画像と PET 画像とを対比し、PET 画像を灌流に依存する部分と、真のアミノ酸代謝に依存する部分とに分けて解釈できる解析法を考案した。これらの結果から、単回撮影の FBPA-PET であっても十分な鑑別指標になるといえるが、臨床においては腫瘍の再発と治療後変化との間には両者が混在する病態も存在する。こうした重複が多少なりとも存在することを念頭におき、同一症例に対し複数回の PET 撮影を行い、病変及び正常脳における経時的変化を定量的にとらえ、より確実な病態診断が可能となることを目指す。

治療効果の早期判定は癌治療において重要な課題であり、治療後早期に効果判定がなされればその後の無意味な治療の継続が防止可能となり、患者への肉体的負担の軽減や医療経済上も有益となる。また、治療無効時のその後の治療のタイミングを遅らせることなく新規または別のプロトコルでの加療を行うことができる。我々が臨床現場で用いてきた FBPA-PET 画像による評価は、治療効果の判定に有用であるが、画像変化の意味するところは未だ不明な点が多く、実験的研究が不可欠である。今回検討する解析では、同一症例の FBPA-PET 画像上の画素値の経時的変化を定量的に評価可能であり、これまで問題であった評価者・施設間の値のばらつきに

も左右されることがない。この方法により、アミノ酸 PET のみならず、脳腫瘍の治療効果判定には不利であった FDG-PET での評価にも応用可能であり、より広く普及を目指せるものと考えられる。これまでの通り悪性病変の経過観察に有用であるばかりでなく、画像上の変化に乏しく増大しないことが治療効果と判断される良性病変（髄膜腫など）に対しても、画像による経過観察期間の短縮または延長の判断や、治療無効例に対する早期外科療法の適応判断などに応用可能で、医療の向上および経済効果においても特に有効となる。

3. 研究の方法

これまでに当施設では脳腫瘍治療前後の FBPA-PET 画像を蓄積しており、経過中に複数回撮影を行った症例に関して、L/N 比の推移を検討する。各時点での L/N 比による診断と、実際の臨床像との比較を行い、治療効果の判定がどの時点で可能であるかを検討する。

PET 画像では、同一症例の正常脳であっても、撮影ごとに毎回トレーサーの取り込みの値が異なる。これを定量化するため、同一症例の治療前、治療後において、PET 画像上で正常脳の画素値を計測し、補正する。補正した画素値の変化が乏しい部分は病態として不変とし、一定の範囲を逸脱する部位を検出し、病変部位の治療効果判定を行う。

治療効果判定とするにもっとも有用なパラメータを明らかにするために、試作解析システムを用い、これまでの FBPA-PET 複数回施行既存例に対して、組織代謝・集積値による変化量およびその体積比を定量的に数値化し、実際の治療効果と対比したうえで相関の得られるパラメータおよびそのカットオフを算出する。

PET 画像では、同一症例の正常脳であっても、撮影ごとに毎回トレーサーの取り込みの値が異なるため、定量的に評価するには補正が必要である。同一症例の治療前、治療後において、PET 画像上で正常脳の集積値を計測し、正常脳でのトレーサー集積の相関関係を算出する。図 4 および 5 は pilot study として解析したものである（解析過程（図 4）と結果（図 5））。画像上、変化のみられない部分におけるトレーサーの取り込みのばらつきを勘案した標準偏差を求める。このデータをもとに、正常組織として許容しうるトレーサー集積の振れ幅を算出する。治療前後において、補正した集積値の変化が乏しい部分は病態として不変とし、一定の範囲を逸脱する部位を検出し、病変部位の治療効果判定を行う。本申請に向けて試作を行った画像解析手法は、未だ改良の余地があるが、すぐさま使用が可能な状態にある。

これまでの病変全体での集積の変化を見る手法では、部分的な集積の変化が反映されず、大部分に集積の低下をきたす治療後の画像の中で、再発に転じつつある部位は平均値として均一化されてしまい検出が困難であった。本解析手法を用いることで、部分的に集積増加を示し再発もしくは効果不十分とされる所見を簡便に抽出可能となる。さらにこれらの現象を定量的に判定するため、腫瘍体積に対する集積増減部分の体積比を算出し、数値化することで指標とするべきパラメータを決定していく。基礎研究として動物モデルを用い、放射線および化学療法を実施した腫瘍組織および正常脳組織におけるトレーサー（FBPA）の集積を視認および定量化し、どの程度の集積比低下が後の生存期間に影響を及ぼしていくのか検証する。

具体的には、ラット脳腫瘍モデル（F98 rat glioma）を使用して、放射線治療もしくは化学療法を実施後に、FBPA を投与し組織採取を行い、組織内の FBPA 濃度および抗 FBPA 抗体を用いた免疫染色（図 6）による検討を実施する。FBPA は硼素（B）を含み、これを用いて ICP-AES を用いた実測が可能であるため、本薬剤は動物実験においても簡便に定量的解析が実施できる。

また本申請に向け、これまでに当施設で蓄積してきた脳腫瘍治療前後の FBPA-PET 画像に対し、観察期間中における L/N 比の推移を検討した（図 7）。これらの症例では、す

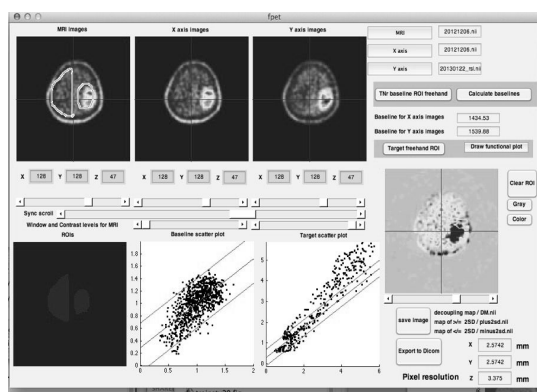


図 4. 神経膠芽腫治療後の正常、腫瘍部におけるトレーサー取り込みの変化。本例では腫瘍において逸脱した高集積部が存在しているのがわかる。

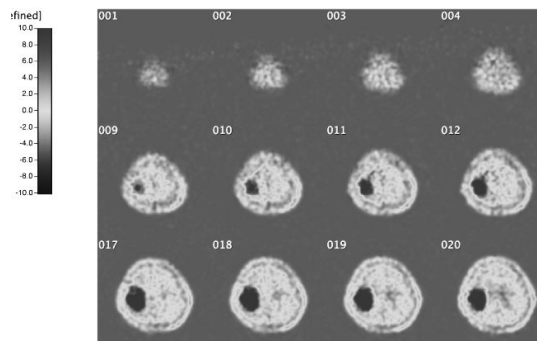


図 5. 解析結果から得られたトレーサー集積の治療前後での増加・減少を示すマップ

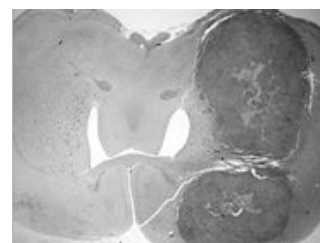


図 6. 抗 FBPA 抗体を用いた免疫染色
F98 担脳腫瘍ラットに対し FBPA を投与後、抗 FBPA 抗体により免疫染色を実施。

に治療後の経過が既知であり、データベース化されている為、どの段階で治療効果の判定が可能であったかが解析可能となる。各時点でのL/N比と、実際の臨床像を照らし合わせ、PET画像による診断が妥当なものであったかどうかについて、再検討し、各画像に対して本研究で試作・使用する解析手法を用いて有用なパラメータの検出およびカットオフの算出を行う。これら症例における検査時期が必ずしも一定ではないため、治療介入から効果判定までの期間を決定するためにも有益な情報が提供される見込みである。また、悪性病変では治療効果や生存期間などの情報が容易に取得可能であり、これらの病変・治療内容とL/N比の経時的变化を検討していく。さらに組織型の違いなどにも解析を加える。これらの解析結果をふまえ、疾患や治療内容による最適な効果判定時期を検討する。

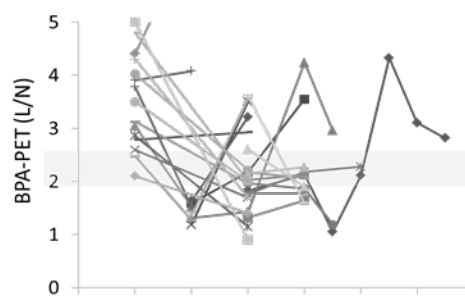


図7. 複数回撮影を行った例のL/N比の推移
23例についてのL/N比の経過。治療前、治療直後、再発を疑う時点、フォローアップなどに撮影のタイミングが分かれ、経時的变化をとらえている。

臨床症例における画像解析を継続的に実施するとともに、新規診断・治療例に応用し、臨床治療への反映が可能かどうかについても検討していく。病態解析を要する例および経時的变化の評価が可能な初回診断時施行症例を重点的に蓄積し、前年度の結果とあわせ解析を行う。本手法を用いて患者の診療内容に変更を加えることが将来的に可能となるか検討していく。また可能であれば悪性病変だけでなく、良性病変でも同様の解析を行う。良性病変ですでに数年経過観察できている症例も多く、これらの例において後ろ向きに解析を加える。同時に新規に治療を開始する場合にも解析を組み入れ、早期の治療効果判定に反映させる。

4. 研究成果

脳腫瘍治療後の病態解析におけるFBPA-PET複数回撮影の経時的画像に解析を加え、その変化を定量的に数値化し各種パラメータを算出した。治療効果判定とするにもっとも有用なパラメータを明らかにするため、試作解析システムを用い、これまでのFBPA-PET複数回施行既存例に対して、組織代謝・集積値による変化量およびその体積比を定量的に数値化し、実際の治療効果と対比したうえで相関の得られるパラメータおよびそのカットオフを算出した。また腫瘍モデルを用いた動物実験を通じて、放射線・化学療法実施後のFBPAの集積量・分布を実測し、算出したパラメータと対比し検討を加えた。新規症例の登録および治療効果の解析においては、先行させた既存例の解析結果を加味して治療介入から撮影までの期間を定め取得し、本手法を用いた最適な効果判定の評価時期を決定した。期間を通じてPET画像を用いた治療効果判定の手法を確立し、定量的パラメータを用いた経時的变化から効果判定を実施する有用性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Yoko Matsushita, Shinji Kawabata, Motomasa Furuse, Ryo Hiramatsu, Shin-Ichi Miyatake, Toshihiko Kuroiwa, Fluoride-Labeled Boronophenylalanine PET for Post-Treatment Evaluation of High-Grade Gliomas: Tumor Progression or Radiation Injury?, BULLETIN OF THE OSAKA MEDICAL COLLEGE, 査読有, Vol 64, 2018, 9-15

<https://www.osaka-med.ac.jp/deps/b-omc/articles/bullarticles.htm>

Koji Takeuchi, Shinji Kawabata, Ryo Hiramatsu, Yoko Matsushita, Hiroki Tanaka, Yoshinori Sakurai, Minoru Suzuki, Koji Ono, Shin-Ichi Miyatake, Toshihiko Kuroiwa, Boron Neutron Capture Therapy for High-Grade Skull Base Meningioma, J Neurol Surg B, 査読有, Vol79(suppl S4), 2018, 322-327

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0038-1666837>.

〔学会発表〕(計19件)

松下葉子、川端信司、古瀬元雅、宮武伸一、黒岩敏彦、Clinical investigation using FBPA-PET in treatment process of malignant glioma、第56回日本癌治療学会学術総会、2018

Shinji Kawabata, Ryo Hiramatsu, Yoko Matsushita, Takahiro Fujishiro, Motomasa Furuse, Toshihiko Kuroiwa, Natsuko Kondo, Shin-Ichi Miyatake, Koji Ono, Boron neutron capture therapy (BNCT) for the patients with recurrent malignant glioma using nuclear reactor, 第77回日本癌学会学術総会、2018

松下葉子、川端信司、古瀬元雅、平松亮、藤城高広、黒岩敏彦、FBPA-PET according to the type of malignant brain tumor、第76回日本癌学会学術総会、2017

松下葉子、川端信司、古瀬元雅、宮武伸一、黒岩敏彦、組織別悪性脳腫瘍におけるFBPA-PETの検討、第55回日本癌治療学会学術総会、2017

川端信司、宮武伸一、平松亮、二村元、竹内孝治、斯波宏行、金光拓也、松下葉子、池田

直廉, 野々口直助, 古瀬元雅, 田中浩基, 櫻井良憲, 鈴木実, 小野公二, 黒岩敏彦, 原子炉を中性子源としたホウ素中性子捕捉療法による悪性神経膠腫の治療成績と加速器中性子源への移行, 日本脳神経外科学会第 76 回学術総会, 2017

川端 信司, 平松亮, 松下葉子, 藤城高広, 古瀬元雅, 近藤夏子, 黒岩敏彦, 小野公二, 再発悪性神経膠腫に対する加速器中性子源を用いるホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の第一相試験, 第 76 回日本癌学会学術総会, 2017

川端信司, 竹内孝治, 二村元, 平松亮, 松下葉子, 古瀬元雅, 黒岩敏彦, 櫻井良憲, 田中浩基, 鈴木実, 小野公二, 宮武伸一, FBPA-PET 検査と悪性髄膜腫に対するホウ素中性子捕捉療法の適応拡大, 第 14 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2017

S. Kawabata, R. Hiramatsu, Y. Matsushita, G. Futamura, T. Kanemitsu, H. Shiba, K. Takeuchi, N. Nonoguchi, T. Kuroiwa, H. Tanaka, Y. Sakurai, K. Akita, M. Suzuki, K. Ono, S. I. Miyatake, REACTOR-BASED BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY (BNCT) FOR THE PATIENTS WITH RECURRENT MALIGNANT GLIOMA, XXIII World Congress of Neurology, 2017

松下葉子, 川端信司, 古瀬元雅, 宮武伸一, 黒岩敏彦, 悪性脳腫瘍の組織型による FBPA-PET の検討, 第 40 回日本脳神経 CI 学会総会, 2017

松下葉子, 川端信司, 古瀬元雅, 平松亮, 宮武伸一, 黒岩敏彦, 悪性神経膠腫の治療経過における FBPA-PET を用いた病態診断, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016

松下葉子, 川端信司, 古瀬元雅, 宮武伸一, 黒岩敏彦, 脳腫瘍における FBPA-PET を用いた病態診断, 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会, 2016

川端信司, 平松亮, 松下葉子, 古瀬元雅, 鈴木実, 増永慎一郎, 小野公二, 宮武伸一, 黒岩敏彦, ホウ素中性子捕捉療法による再発悪性神経膠腫に対する臨床試験, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016

Kawabata S, Hiramatsu R, Takeuchi K, Shiba H, Matsushita Y, Kuroiwa T, Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, Ono K, Miyatake SI, Clinical results of reactor-based BNCT using BPA for the patients with recurrent malignant glioma, 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2016

川端信司, 宮武伸一, 竹内孝治, 平松亮, 斯波宏行, 松下葉子, 田中浩基, 櫻井良憲, 鈴木実, 小野公二, 黒岩敏彦, 再発悪性神経膠腫に対する BNCT の治療成績と画像診断, 第 13 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2016

Takeuchi K, Kawabata S, Hiramatsu R, Matsushita Y, Kuroiwa T, Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, Ono K, Miyatake SI, Boron neutron capture therapy for high-grade skull base meningioma, 7th International Congress of the World Federation of Skull Base Societies, 2016

松下葉子, 川端信司, 野々口直助, 古瀬元雅, 宮武伸一, 黒岩敏彦, 悪性神経膠腫の治療経過における FBPA-PET を用いた病態診断, 第 24 回日本定位放射線治療学会, 2015

川端信司, 宮武伸一, 竹内孝治, 二村元, 平松亮, 松下葉子, 野々口直助, 黒岩敏彦, 鈴木実, 小野公二, 第 12 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2015

川端信司, 宮武伸一, 平松亮, 松下葉子, 古瀬元雅, 黒岩敏彦, 再発悪性神経膠腫に対するホウ素中性子捕捉療法の臨床試験, 第 53 回日本癌治療学会学術総会, 2015

川端信司, 宮武伸一, 竹内孝治, 平松亮, 松下葉子, 野々口直助, 古瀬元雅, 鈴木実, 小野公二, 黒岩敏彦, ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) による再発悪性神経膠腫の治療 ~ 現状と展望, 第 33 回日本脳腫瘍学会学術集会, 2015

〔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 該当なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 川端 信司

ローマ字氏名: (KAWABATA, shinji)

所属研究機関名: 大阪医科大学

部局名: 医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：20340549

研究分担者氏名：古瀬 元雅

ローマ字氏名：(FURUSE, motomasa)

所属研究機関名：大阪医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：70340560

(2)研究協力者

該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。