

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 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：25461897

研究課題名(和文) 分子イメージングを用いた原発性肺癌に対する高精度放射線治療の研究

研究課題名(英文) Molecular imaging study using 18F-fluoromisonidazole PET/CT for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Treated by Stereotactic Body Radiotherapy

研究代表者

井上 哲也 (INOUE, TETSUYA)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：10431363

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)：「非小細胞肺癌におけるFMISO-PETの有用性評価のための基礎的研究」を2013年7月より開始し、2014年12月までにcStageIの非小細胞性肺癌症例12例の登録を行ない中間解析を行った。低酸素領域を決定するため正常筋肉内のSUVmaxを測定し、その「平均値+1.96×標準偏差」を閾値と設定したところ、SUVmax1.60以上の領域を低酸素領域と判断した。12例のうち7例において有意なFMISOの集積を認められ、58%(7/12)の症例に低酸素細胞の存在が示唆された。FMISO集積を認めた5例のうち4例(80%)は照射後にFMISOの有意な集積低下を認め、再酸素化現象が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to clarify the existence of hypoxic regions and changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) in stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). From September 2013 to December 2014, 12 patients with histopathologically confirmed stage I NSCLC were enrolled. 18F-fluoromisonidazole (FMISO)-PET/CT was performed before SBRT for all patients, and FMISO-PET/CT was performed again within 1 month after SBRT in principle. We calculated that the upper threshold of the SUVmax of normal muscle was calculated to be 1.60, so we regarded the accumulation of FMISO > 1.60 as indicating hypoxic region. A hypoxic region was observed in 7 patients (7/12, 58%). FMISO-PET/CT was performed after SBRT in five of the patients with a hypoxic region, and it revealed that the hypoxic region had disappeared in four patients (4/5, 80%). Hypoxic tumors were clarified in 58% of our patients with stage I NSCLC. Re-oxygenation was observed at 1 month after SBRT with a probability of 80%.

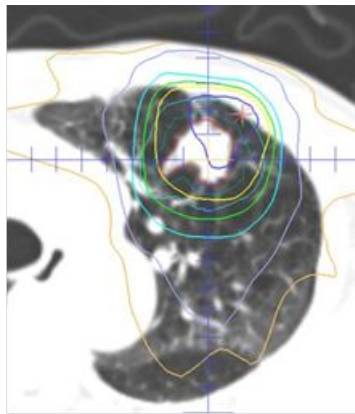
研究分野：放射線治療

キーワード：低酸素イメージング 定位放射線治療 FMISO

1. 研究開始当初の背景

早期の非小細胞肺癌への体幹部定位放射線治療は手術に匹敵する有効な治療法として確立されてきたが、少なからず再発症例も経験し、治療成績改善の余地がある。日本ではJCOG0403 臨床試験の登録が終了し、48Gy/4回(腫瘍中心指示)の定位放射線治療が最もスタンダードである。しかしながらこの線量だと腫瘍径が2cmを超える腫瘍だと局所制御率が下がる傾向にあり(Inoue et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009)、今後の課題となっている。

体幹部定位放射線治療の線量分布図



早期の非小細胞肺癌に対する予後因子の研究も進められてきてはいるが、まだ腫瘍径以外の因子は明らかになってはいない。近年、分子イメージングの手法により低酸素・増殖能・糖代謝・アミノ酸代謝などの画像化が可能となってきており、これらの手法を用いることにより、腫瘍内部の様々な情報を得ることが可能である。特に低酸素状態は放射線治療抵抗性であることが以前より知られており、放射線治療前において腫瘍内部の低酸素状態を把握することは、治療効果予測因子として重要な意味を持つ可能性がある。

また放射線治療による分割照射において修復(Repair)、再酸素化(Reoxygenation)、再分布(Redistribution)、再増殖(Repopulation)という現象がおこることが広く知られている。その中でも再酸素化は放射線抵抗性の低酸素細胞が分割照射中に酸素化細胞に変化することにより、放射線感受性が高まる現象として知られている。

低酸素を評価する手段としては、プローブ(Eppendorf electrode)を腫瘍部分に挿入して測定することがgold standardとされているが、欠点としては、プローブの入った部分の低酸素状態のみしか分からないこと、体表に近い腫瘍は容易であるが深部の腫瘍で困難な場合があること、侵襲的であること、プローブを入れることによる影響が否定できないことなどが挙げられる。

そこで分子イメージングの手法の中で低酸素イメージングプローブが開発されたこ

とにより、非侵襲的に低酸素細胞の評価が可能となった。再酸素化が活発に起こることにより、放射線感受性が高まるので、より高い放射線治療効果が期待できることが予想される。また体幹部定位放射線治療は通常4回程度の少量分割で、1週間程度で終了するため、再酸素化がどのように起こってくるかはあまり知られていない。放射線治療による再酸素化を画像化することも可能であり、こちらも治療効果予測因子として期待できる。

低酸素イメージングに使用される核種の一つとして[18F]fluoromisonidazole(FMISO)が挙げられる。頭頸部癌では低酸素イメージングの研究が進んでおり、強度変調放射線治療と低酸素イメージングを融合した治療計画への応用も進んできている。FMISO-PETを使用した低酸素領域の再現性については様々な議論があったが、再現性が高いことが北海道大学の研究で明らかにされた(Okamoto, Shiga et al. J Nucl Med 2013)。また低酸素イメージング以外にも、様々な核種を用いることにより、糖代謝・アミノ酸代謝が盛んな腫瘍や細胞増殖能が高い腫瘍も分子イメージングの手法にて治療前に同定することが可能であり、こちらも治療効果予測因子となる可能性がある。

2. 研究の目的

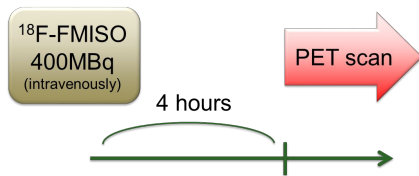
近年、体幹部定位放射線治療・強度変調放射線治療・粒子線治療といった高精度放射線治療の適応拡大が活発に行われており、本研究では分子イメージングの手法を用いて、早期の非小細胞肺癌のうち再発リスクの高い症例を特定し、それらの群に対して体幹部定位放射線治療の線量増加や陽子線治療などの高精度放射線治療技術を用いることにより、更なる治療成績向上を目標とした。本研究は早期の非小細胞肺癌への高精度放射線治療と最適な分子イメージング手法の確立を目指すものである。

分子イメージングの手法により低酸素イメージングは当院で可能であり、本研究では、体幹部定位放射線治療前後の低酸素の有無について評価を行ない、早期非小細胞肺癌において、照射後の再発の危険性の高い症例群を特定することを目標とした。

3. 研究の方法

当院で開発した動体追跡照射装置において体幹部定位放射線治療を行う予定である早期の非小細胞肺癌症例に対して、照射前にFMISO PET-CTを撮像した。PET-CT撮像においては、4D PET-CTを使用し、呼吸同期による収集を行なった。腫瘍内部の低酸素状態につき、SUV・Tumor/blood ratio・Tumor/muscle ratioなどの指標を用いて評価を行なった。FMISO-PETはFMISOを400MBq投与し、4時間後に撮像した。

FMISO-PET



照射後の経過観察において再発症例群と無再発症例群の二群に分けて、それぞれの照射前の腫瘍内の低酸素状態につき検討を行った。再発群と無再発群の間において、照射前の状態で SUV・Tumor/blood ratio・Tumor/muscle ratio などの値に差があったかどうかを検討した。再発群の治療前における低酸素状態の状況の評価し、これを予後因子として推定した。

「分子イメージングを用いた原発性肺癌に対する高精度放射線治療の研究」の準備を2013年4月より開始した。まずは低酸素イメージングプローブである FMISO を用いて、「非小細胞肺癌における FMISO-PET の有用性評価のための基礎的研究」という前向き研究を立ち上げ、2013年7月に北海道大学病院の倫理委員会より承認を受け、症例集積を開始した。

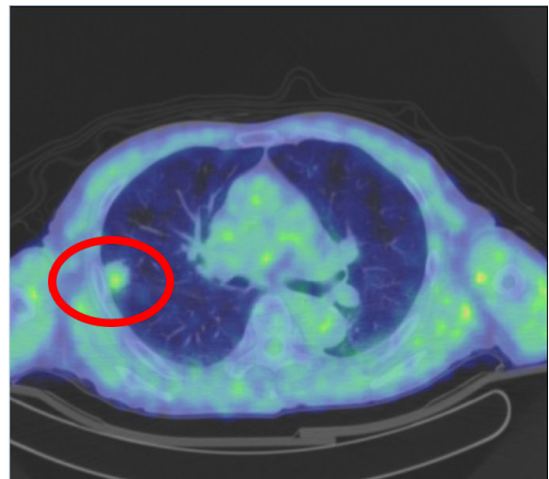
4. 研究成果

2014年12月までの期間に cStage1 の非小細胞性肺癌症例 12 例の登録を行ない中間解析を行った。全例体幹部定位放射線治療前に FMISO-PET を撮像した。年齢の中央値は 85 歳、腫瘍サイズは 12-34mm (中央値 23mm) であった。低酸素領域を決定するため、正常筋肉内の 40 か所の SUVmax を測定し、その「平均値 + 1.96 × 標準偏差」を閾値と設定したところ、SUVmax1.60 以上の領域を低酸素領域と判断した。

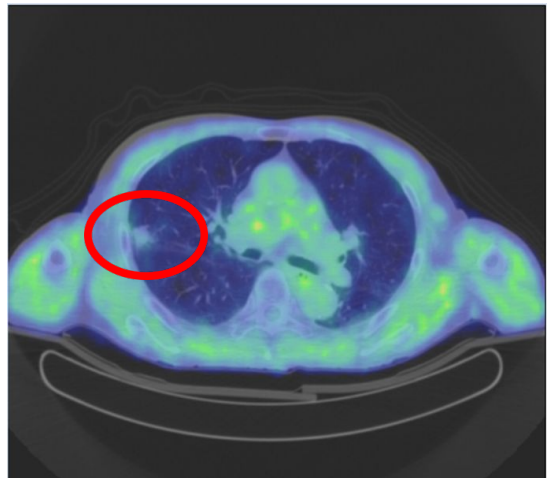
12 例のうち 7 例において有意な FMISO の集積を認められ、58% (7/12) の症例に低酸素細胞の存在が示唆された。また FMISO 集積を認めた 7 例のうち 5 例は体幹部定位放射線治療後も FMISO-PET を撮像し、そのうち 4 例 (80%) に有意な集積低下を認め、再酸素化現象が示唆された。

その後も順調に症例を集積しており、2016年3月までにおいて 21 例を登録した。現在も研究は継続中である。今後は「低酸素イメージングによる体幹部定位放射線治療後の予後因子解析」や「低酸素イメージングによる体幹部定位放射線治療後の再酸素化と予後の解明」などの検討を進めていく予定。

放射線治療前の FMISO-PET



放射線治療後の FMISO-PET



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2件)

井上哲也、岡本祥三、渡邊史郎、安田耕一、加藤徳雄、原田慶一、志賀哲、玉木長良、久下裕司、白土博樹：18F-fluoromisonidazole PET/CT for stage I non-small cell lung cancer treated by stereotactic body radiotherapy. 第 75 回日本医学放射線学会総会、2016/4/14-17、パシフィコ横浜(横浜市)

Inoue T, Okamoto S, Watanabe S, Yasuda K, Katoh N, Harada K, Onimaru R, Shiga T, Tamaki N, Kuge Y, Shirato H: Respiration-gated 18F-fluoromisonidazole PET/CT for stage I non-small cell lung

cancer treated by stereotactic body radiotherapy. The 57th Annual Meeting, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2015/10/18-21, Henry B. Gonzalez Convention Center (San Antonio, USA)

〔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

井上 哲也 (INOUE TETSUYA)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：10431363

(2) 研究分担者

大泉 聡史 (OIZUMI SATOSHI)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：10421968

志賀 哲 (SHIGA TORU)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：80374495

(3) 連携研究者

なし