

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861046

研究課題名(和文) 低酸素癌細胞に対する放射線治療～生物学的に最適な線量投与法の確立～

研究課題名(英文) Radiotherapy targeting hypoxic cancer cells: research for biologically appropriate method of dose delivery

研究代表者

安田 耕一 (YASUDA, Koichi)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：00431362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：基礎実験において低酸素癌細胞は放射線治療抵抗性とされるが、臨床での意義ははっきりしない。治療前に撮像された低酸素イメージングであるFMISO-PETの集積部位と、放射線治療後の再発部位との位置関係が解析された。1 x 1 x 2mmの小さなボクセル単位での解析において、再発患者では治療前のFMISO集積が強い部位に再発をきたしやすい事が明らかとなった。また、FMISO-PETの強い集積の部分に、高い線量を投与する放射線治療シミュレーションの方法が研究された。この研究の一部は、放射線治療世界最高峰の学会である米国放射線腫瘍学会に演題採択され、結果が公表された。

研究成果の概要(英文)：Although hypoxic cancer cell is shown to be radio-resistance in vitro and vivo, the clinical impact of cancer-hypoxia is not clear. Before radiation therapy, we performed FMISO-PET, which is one of hypoxia imagings. The locational relationship between the site of FMISO uptake and local relapse was examined. In the analysis of small voxel (1 x 1 x 2mm), it was indicated that the site with higher FMISO uptake had a higher probability of local recurrence than lower uptake in relapse patients. The simulation study of dose-escalation radiation therapy targeting hypoxic region was performed. Some results of this research was published at the annual American Society of Radiation Oncology meeting, which is world-leading conference in radiation oncology.

研究分野：放射線治療

キーワード：低酸素イメージング FMISO-PET

1. 研究開始当初の背景

(1) in vitro や in vivo の基礎実験において、低酸素状態にある癌細胞は放射線治療抵抗性であることが知られている。臨床において癌の低酸素と放射線治療抵抗性に関する報告は少なくその重要性ははっきりしない。

(2) 臨床において、古くは酸素分圧計を直接腫瘍に穿刺して低酸素の度合いを計測する方法がスタンダードであった。しかし侵襲的であり、計測が穿刺できる部位に限られるなどのデメリットがあった。近年¹⁸F-fluoromisonidazole (FMISO) -positron emission tomography (PET)など低酸素イメージングが発展し、非侵襲的に、腫瘍全体の低酸素の度合いを可視化できるようになってきている。この低酸素イメージングは、放射線治療に応用可能となりうる画像検査として近年注目を集めているが、その具体的方法は確立されていない。

2. 研究の目的

低酸素イメージングである FMISO-PET は、臨床で一般的に使用される¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) -PETと比較してコントラストが低く画像解析における一つの欠点となる。一方、当施設では検出器に従来のシンチレーターではなく半導体検出器を用いた半導体 PET が開発され、従来の PET と比較して高い分解能を示すなど高性能であることが示されている。この半導体 PET で撮像された FMISO-PET 画像は、腫瘍内部の微細な異常 FMISO 集積を検出可能であり、画像解析に適するものであった。今回この半導体 PET で撮像された FMISO-PET 画像を用い、放射線治療への応用に関する有用性と、その具体的方法を検討することを目的とした。有用性の検討として、治療前の FMISO-PET 画像における集積の強さと、治療後の再発部位の位置に関する解析を行うことを目的とした。応用の具体的方法に関して、治療抵抗性と考えられる特定の小さな対象に線量増加する場合を想定した際の、照射中の動きによるずれの影響を検討し、具体的な線量増加放射線治療の方法を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 当施設において、頭頸部癌において放射線治療前に FMISO-PET を半導体 PET にて撮像した患者群がいる。標準的な放射線治療を施行し治療後の経過を観察している。この中で局所再発を来した患者において、治療前 FMISO-PET と再発時の CT や MRI 等の画像検査を解析に用いた。治療前 FMISO 画像における異常集積部位と再発部位の関係を、画像解析ソフトにおいて解析した。また、さらに詳細な検討のため、各種画像を小さな体積の単位、

つまり voxel 単位で解析した。voxel 毎に FMISO 集積の強さと再発の関係を解析し、3 次元的な関連性を解析した。

(2) 頭頸部癌で FMISO-PET 画像を応用した放射線治療計画のシミュレーションを施行する際、ターゲットとなる腫瘍内部の小さな低酸素領域への線量増加に関して、どの程度の照射中のずれ(エラー)を勘案し、どの程度のマージンを付与するかが重要な課題と考えられた。過去の頭頸部患者の放射線治療患者のデータからずれを解析した。照射直前と直後において放射線治療装置に搭載されたコンビーム CT (CBCT) の画像を用いて位置に関する解析を行い、照射中のずれ及び付与するマージンを計算し、具体的な放射線治療への適応方法を検討した。

4. 研究成果

(1) 当施設において治療前に FMISO-PET を撮像し、根治的放射線治療を施行した 23 例の上咽頭癌患者について、治療前 FMISO 異常集積部位と再発部位の 3 次元的な位置関係を解析した。FMISO 異常集積の閾値に関しては、正常咽頭粘膜及び正常筋肉の FMISO 集積の解析の結果から腫瘍/筋肉比>1.35 を異常と定義した(図 1)。

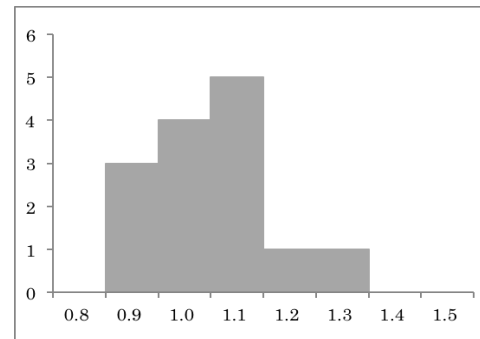


図 1: 14 例における正常咽頭粘膜と正常筋肉の比のヒストグラム。Mean(M) = 1.15, SD = 0.10, 正規性の検定後, $M + 1.96 \times SD = 1.35$ が腫瘍/筋肉比の閾値と設定された。

(2) 局所再発を来した 7 例において、治療前 FMISO-PET 画像が解析された。腫瘍/筋肉比 1.35 以上の領域が FMISO 異常集積領域と定義された。治療前 FMISO-PET、CT、MRI、FDG-PET 画像、及び再発時 CT、MRI、FDG-EPT 画像が画像解析ソフトに登録され、各画像は主に骨を目安として三次元的な位置が調整・同期された。FMISO 異常集積部位 (GTVh) と再発部位 (GTVrec) を関心領域 (ROI, Region of Interest) として設定した。GTVh と GTVrec は 7 例中 4 例で重なりを示した(図 2)。重なりを次式: $Overlap\ ratio = (GTVh \cap GTVrec) / GTVh \times 100$ で計算したところ、7 例の平均は $27.1 \pm 29.1\%$ であった。一方重なりを示さなかった 3 例において、治療前 FMISO 異常集積部位と再発部位の最短距離を計測したところ平均で $0.5 \pm 0.3\text{cm}$ であった。

Patient No.	Overlap Ratio (%)
1	77.5
2	46.9
3	42.1
4	14.3
5	0
6	0
7	0

図 2 : 7 例の再発における Overlap ratio

(3) 特定の閾値を用いた FMISO 異常集積のボリュームと再発腫瘍のボリュームの重ね合わせではこれ以上の定量的な解析が難しいため、画像を小さな体積、つまりボクセル (voxel) で解析する方法を検討した。北海道大学医学部核医学分野の志賀哲准教授らと検討し、専用の Fusion ソフトや画像解析ソフトを用いた voxel 解析方法を確立した。8 例の局所再発症例において、1x1x2mm の大きさの voxel で解析がなされた。治療前の FMISO-PET における腫瘍内部の voxel を対象とした。再発時の CT・MRI・FDG-PET で同定された再発腫瘍の体積に、治療前の FMISO-PET の各 voxel の 3 次元的位置が一致するかどうかを調べた。全部で 81,210 個の voxel が解析され、そのうち 14,426 個が再発腫瘍に一致と判定された。残りの 66,784 個は再発部位に一致しないと判定された。再発に一致した voxel の群 (再発 voxel 群) と、一致しなかった voxel の群 (非再発 voxel 群) の、FMISO の強さに応じた分布を図 3a, 3b に示す。この両群における FMISO 集積は平均でそれぞれ 1.00 ± 0.29 (再発 voxel 群) 0.86 ± 0.17 (非再発 voxel 群) であり、前者は有意に後者よりも値が高かった (Wilcoxon $<.0001$) (図 4)。

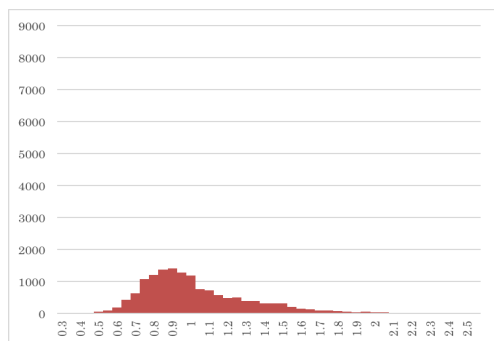


図 3a : 再発に一致した voxel 群. 横軸は各 voxel の FMISO の強さ (単位: 腫瘍/筋肉比), 縦は度数.

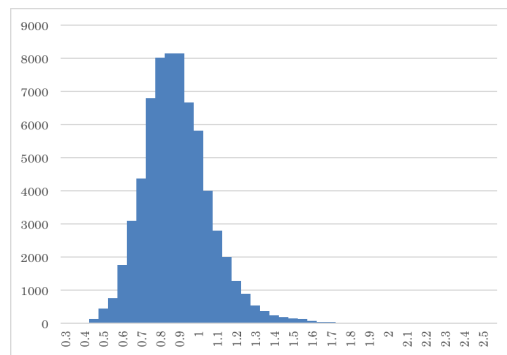


図 3b : 再発に一致しなかった voxel 群. 横軸は各 voxel の FMISO の強さ (単位: 腫瘍/筋肉比), 縦は度数.

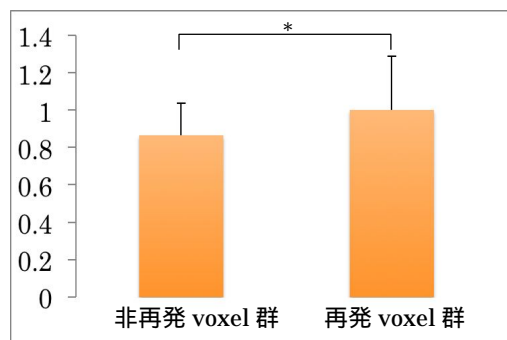


図 4 : 非再発 voxel 群と再発 voxel 群の FMISO 集積の強さの比較. 縦軸は FMISO の強さ (単位: 腫瘍/筋肉比). * $<.0001$

(4) voxel 解析のデータを医療統計学分野の伊藤陽一准教授と放射線医学分野の白土博樹教授と協議し、ロジスティック回帰分析を施行した。治療前 FMISO-PET の各 voxel において、集積が強くなるほど、再発に一致する確率が高くなることが示された。オッズ比は 18.3 (95%信頼区間: 16.8-19.9) と算出された。voxel が再発に一致する確率が 50%となる FMISO 集積の強さは、腫瘍/筋肉比で 1.45 であった。

(5) 放射線治療のプランニングシミュレーションにおける、照射中のずれ (エラー) の推定に関して、CBCT のデータを解析した。照射期間全体における毎回の照射時のずれに関しては 11 例、特定の照射日における照射中のずれに関しては 8 例においてデータ解析が行われた。両者のずれを統合し、最終的にシステムティックエラー () とランダムエラー () に分けて解析したところ、背腹方向におけるずれは ± 0.07 (cm)、 ± 0.08 、頭尾方向は ± 0.05 、 ± 0.07 、左右方向は ± 0.07 、 ± 0.08 であった。これをもとに正規分布を作成し、マージンを 0.1cm、0.2cm にした場合のシミュレーションを行ったところ、0.1cm の場合は 6~7 割、0.2cm の場合 9 割以上の確率で、ターゲットはマージンの中に内包されると考えられた (図 5)。この結果は放射線治療計画シミュレーションに応用可能と考えられた。

ずれ	背腹	頭尾	左右
-0.1~0.1(cm)	64%	78%	65%
-0.2~0.2(cm)	93%	99%	94%

図 5：各方向で 1mm 及び 2mm 以内のずれにおさまる確率

(6) 放射線治療計画シミュレーションにおいて、FMISO-PET 画像の取り込みから登録、ターゲットの設定、線量の投与など一連の工程を確立した。一方、次世代の放射線治療として期待されるスポットスキニング陽子線治療における線量投与の方法に関して、シミュレーションに着手している。1 症例において IMRT とスポットスキニング陽子線治療の線量分布、リスク臓器への線量の比較などを施行した。また、前向き臨床試験の実現可能性について、医療統計学分野の伊藤陽一准教授や放射線医学分野の白土博樹教授とのディスカッションを複数回実施している。

これらの結果のいくつかは国際学会及び国内学会で公表されている。また、現在これらの結果をまとめ、論文作成をすすめている。

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)

[学会発表](計 3 件)

(1) Yukiko Nishikawa, Koichi Yasuda(corresponding author), Shozo Okamoto, Yoichi M. Ito, Takashi Mori, Rikiya Onimaru, Tohru Shiga, Kazuhiko Tsuchiya, Shiro Watanabe, Wataru Takeuchi, Norio Katoh, Yuji Kuge, Nagara Tamaki, and Hiroki Shirato. The Voxel-based analysis of [18F] FMISO-PET Image in Patients with Local Recurrence of Nasopharyngeal Carcinoma. 57th annual American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Meeting. 2015/10/18-21, Henry B. Gonzalez Convention Center, San Antonio, Texas, USA

(2) 安田耕一, 土屋和彦, 鬼丸力也, 原田八重, 原田慶一, 西川由記子, 木下留美子, 辻真太郎, 堀田賢治, 鈴木隆介, 白土博樹. CTV が OAR に近接する際に CTV-PTV マージンを狭く設定した場合の影響. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会. 2014/12/11-13, パシフィコ横浜, 神奈川県, 横浜市.

(3) Koichi Yasuda, Kazuhiko Tsuchiya, Shozo Okamoto, Rikiya Onimaru, Tohru Shiga, Keiichi Harada, Ryusuke Suzuki, Yuji Kuge, Nagara Tamaki, and Hiroki Shirato. The Impact of FMISO-PET before treatment in Nasopharyngeal Cancer Patients. 55th

annual American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Meeting. 2013/9/22-25, Georgia World Congress Center, Atlanta USA.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

安田 耕一 (YASUDA, Koichi)
北海道大学 医学研究科 特任助教
研究者番号：00431362

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

西川 由記子 (NISHIKAWA, Yukiko)
北海道大学 医学研究科 大学院生