



展 TENBO 望

半導体 PET による がん低酸素部位の同定及び 放射線治療への応用



安田 耕一
Yasuda Koichi
(北海道大学)

1 低酸素と放射線治療抵抗性

低酸素がん細胞は放射線治療抵抗性であることが古くからよく知られています¹⁾。最近の研究では、低酸素がん細胞では HIF (Hypoxia inducible transcription factor)-1 α が安定化し、VEGF (vascular endothelial growth factor) などがんの増殖を助ける様々な遺伝子が発現することが分かっています。臨床では、特に頭頸部癌や子宮頸癌の放射線治療において、腫瘍内部の低酸素が強い群の方が、そうでない群に比べて局所制御率や生存率が悪いことが分かっています。このように腫瘍内部の低酸素の状況を知ることは、がん治療、特に放射線治療を行う上で非常に重要です。

2 低酸素イメージングの発展

古くから用いられている低酸素検査法の Golden standard は、針のような計器を腫瘍に直接穿刺し内部の酸素分圧を測る、直接測定法だと考えられています。しかし、この方法は侵襲的であり、測定部位が穿刺できる部位に限られるなどの欠点がありました。これを克服する方法として、近年、低酸素イメージングが発展し

てきております。 $[^{18}\text{F}]$ FMISO ($[^{18}\text{F}]$ fluoromisonidazole), $[^{62}\text{Cu}]$ Cu-ATSM ($[^{62}\text{Cu}]$ -diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone)), $[^{18}\text{F}]$ FAZA ($[^{18}\text{F}]$ fluoroazomysin) などを用いた PET 検査により、体内の低酸素の状況が非侵襲的に分かるようになってきています。特に FMISO-PET は最も研究されている低酸素イメージングの 1 つであり、筆者らの施設でもこれを用いて研究を進めてきました。図 1 に実臨床での例を示します。

上咽頭癌の症例では、治療前に腫瘍のほぼ正中の部分に FMISO 異常集積を認めていました。標準的な 70 Gy の放射線治療と CDDP を用いた化学療法を施行し、画像上腫瘍は消失し CR (complete response) の判定となりました。しかし、その 8 か月後に局所再発を来しました。再発部位と治療前 FMISO 集積部位がほぼ一致しているのは非常に興味深い所見です。

3 低酸素がん細胞に対する治療戦略

低酸素がん細胞の治療抵抗性を克服するために、様々な治療戦略が考えられてきました。図 2 は 1960 年代の北海道大学での試みです²⁾。高圧酸素療法 (HBO, hyperbaric oxygen) で

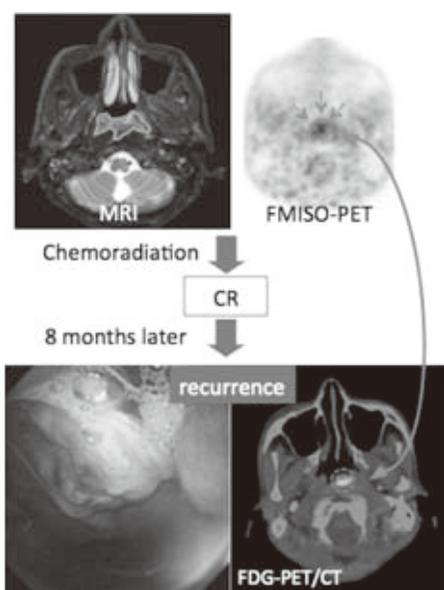


図1 上咽頭癌の治療前及び再発時の画像

腫瘍内部の酸素濃度を高めた状態で放射線治療を行うことにより、治療効果を向上させる試みが行われておりました。実際に、HBOの併用で放射線治療における局所制御率が向上することが知られています。しかし、この方法は煩雑であり、適応疾患も限られ、臨床で多くの施設に普及するに至りませんでした。

もう1つのアプローチががんの低酸素領域への線量増加 (dose-escalation) です。腫瘍の低酸素領域に通常の120~150% doseの照射を行うことで治療成績が向上するだろう、というモンテカルロシミュレーションの報告があります³⁾。ただし、単純なdose-escalationは危険が伴います。Kwongらは、“腫瘍全体”に通常の約110% doseである76 Gyを照射し、良好な局所制御率を示していますが、同時に、致死的な頸動脈仮性動脈瘤形成、側頭葉壊死などの晩期障害が少なからず報告されています⁴⁾。これらの結果から、“腫瘍内部の低酸素領域”のみにdose-escalationを行い、それ以外の領域には高線量を照射せずに副作用を抑える、このような治療戦略が重要だと考えられます。

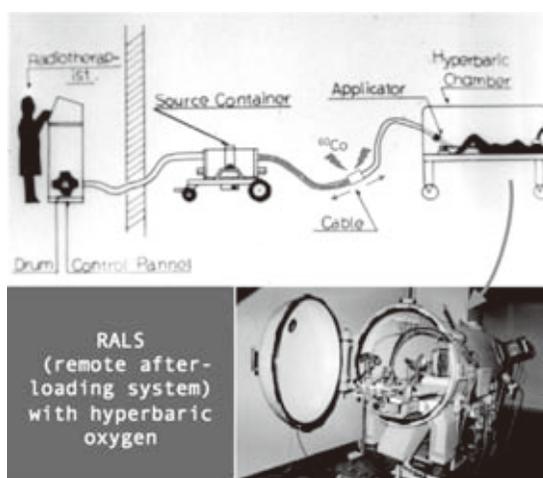


図2 高圧酸素療法及びRALS (北海道大学, 1960年代)

4 半導体PETについて

FMISOは血液や軟部組織からのクリアランスが悪く、FMISO-PET画像は低コントラストとなります。また、PET検査によって腫瘍へのFMISO集積の有無を知るだけでなく、特に放射線治療に応用するに当たっては、その腫瘍内部におけるFMISO集積の分布を知る必要があります。このためにはより分解能の高い、高性能なPET装置が必要となります。

当施設の核医学分野と(株)日立製作所の共同研究にて、通常使われるシンチレーター検出器の代わりにCdTe半導体検出器を用いたPET装置(半導体PET)が開発されました⁵⁾。シンチレーター検出器では、そこに入ったγ線が光を放ち、これが電気信号に変換されます。一方、半導体検出器ではγ線が直接電気信号に変換されるため、検出器を小さくして空間分解能を高くできます。また、エネルギー分解能が良く、散乱線が少ないためコントラストの高い画像が得られます。図3に半導体PETと当施設の最新の臨床器(シンチレーターPET)の性能を示します⁶⁾。特に半導体PETは空間分解能が2.3 mmと小さく、より小さなものを同定するのに非常に有利です。

	semiconductor PET	*Conventional scintillator PET
spatial resolution (Transaxial, @1cm, NEMA NU-2 2001)	2.3mm	4.6mm
energy resolution (NEMA NU-2 2001)	4.1%	14.0%
scatter fraction (3D, NEMA NU-2 2001)	23%	37.5%

Better performance

*TruePoint Biograph 64 with True V and high-resolution option; Asahi-Siemens, Tokyo, Japan

図3 半導体PETと従来のシンチレーターPETの性能

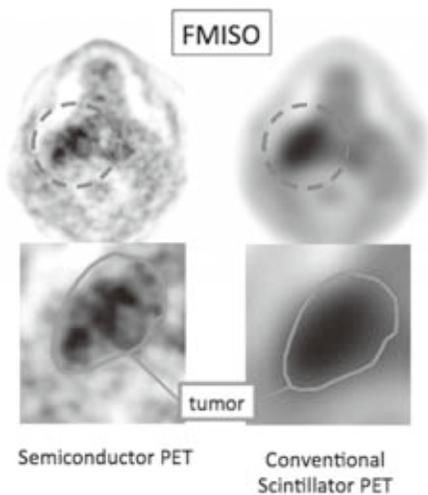


図4 頭頸部癌 FMISO-PET における半導体PET及びシンチレーターPET画像の見え方の違い

図4に半導体PET及びシンチレーターPETで撮像した実際のFMISO-PET画像を示します。

従来のシンチレーターPETではFMISO集積の辺縁はぼやけて、腫瘍の全体に集積しているように見えます。一方、半導体PETでは腫瘍の内部において、FMISOが強く集積している部分とそうでない部分が判別できます。このように、腫瘍内部のFMISO集積の分布を判別するためには、分解能の高い半導体PETが非常に有用だと筆者らは考えています。

5 放射線治療への応用に関して

FMISO-PETの臨床における解析や評価の方法は確立されていません。FMISOの集積の強さを表す方法として、筋肉比(Tumor-to-Muscle (T/M) ratio)、血液比、小脳比などで表す方法が報告されていますが、筆者らは直接穿刺法で測定された酸素分圧との相関が知られているT/M ratioを研究に用いました。また疾患については、放射線治療が主な治療方法となる上咽頭癌を選択しました。

上咽頭癌のFMISO-PET画像解析に当たり、まず上咽頭癌以外の頭頸部癌患者24症例(コントロール群)にて、正常上咽頭のFMISO集積の上限値の検討を行いました。コントロール群において上咽頭及び筋肉のFMISO集積を測定し、その比であるNasopharynx-to-Muscle (N/M) ratioを計算しました。次に(平均値)+(標準偏差)×1.96の値を計算しました。これは正規分布における95%上限値を意図しております。この値を上咽頭癌におけるT/M ratioの閾値と設定しました。これをコントロール群における半導体PET画像、シンチレーターPET画像のそれぞれで計算したところ、それぞれの閾値は1.35、1.23となりました。

この閾値を用いて10例の上咽頭癌において、半導体PET(semiPET)及びシンチレーターPET(scintPET)にてFMISO-PETを撮像しました。図5に症例を提示します。

それぞれのPET装置において、設定された閾値よりもFMISOのT/M ratioが高い部分をHV(hypoxic volume)と定義しております(semiPET HV及びscintPET HV)。半導体PETの方がシンチレーターPETよりもhypoxic volumeが小さく同定されております。10例での結果を図6に示します。全10例において、半導体PETにてhypoxic volumeが小さく同定されました。逆の言い方をすれば、空間分解能の低いPET

では低酸素領域を過大評価する可能性があるとして筆者らは考えております。

次に FMISO-PET を放射線治療に応用するこ

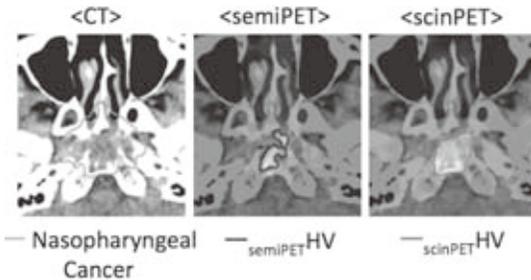


図5 上咽頭癌症例における半導体 PET 及びシンチレーター PET で規定された hypoxic volume の違い

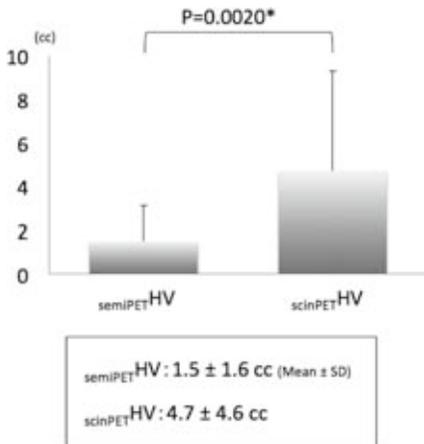


図6 hypoxic volume の比較

Structure	Evaluation	IMRT boost to semiPET HV (Average ± SD)	IMRT boost to scinPET HV (Average ± SD)	P= (Wilcoxon signed-rank test, *P<0.05)
Right parotid	V _{30Gy} (%)	50.1 ± 17.8	54.4 ± 17.4	0.0156 *
Left parotid	V _{30Gy} (%)	57.3 ± 11.7	59.0 ± 12.6	0.0195 *
Brainstem	Dmax (Gy)	50.6 ± 4.2	53.2 ± 7.3	0.0273 *

Lower dose to normal tissue

図7 正常臓器の線量の比較

とを考えた場合、この PET の機器の違いが与える影響に関して検討しました。強度変調放射線治療 (IMRT, intensity-modulated radiation therapy) において、それぞれの PET で定義された低酸素領域 (semiPET HV 及び scinPET HV) に dose-escalation することを想定しました。上咽頭癌 10 例において、標準線量 70 Gy の 120% dose である 84 Gy を投与するシミュレーションプランニングを施行しました。その結果は、semiPET HV を対象とした dose-escalation planning は 10 例すべてで正常臓器の線量制限を守りましたが、scinPET HV を対象とした dose-escalation planning では 1 例で脳幹の線量制限を守ることができませんでした。正常臓器の線量を DVH (dose-volume histogram) 解析した結果は図 7 の通りです。

semiPET HV を対象とした dose-escalation planning の方が正常臓器の線量が低くなっています。これは、dose-escalation する領域が大きいほど、周囲の正常臓器の線量が高くなることを示していると考えます。これらの結果から、FMISO-PET を用いて低酸素領域に dose-escalation する放射線治療の実現においては、半導体 PET のような高性能 PET が有用であると筆者らは考えております。

6 おわりに

近年、IMRT や陽子線治療におけるスポットスキニング法など様々な放射線治療の技術が発達しております。線量分布を自由に操ることで、ターゲットに対して均一に照射したり、逆にその内部に強弱をつけて照射したりすることが可能となってきています。しかし、この技術の進歩に生物学的な理論が追いついておりません。ターゲットとなるがんの内部において、どう強弱をつけて放射線を当てるのが最適か。この重

要なヒントとなるのが、筆者は低酸素イメージングだと考えています。がんの低酸素領域をターゲットとした線量増加放射線治療を実現し、治療成績を向上させるのが最終的な目標ですが、その実現のためにはまだ多くの課題が残されています。筆者自身はそれを研究する恵まれた環境にあります。日々切磋琢磨し、放射線医学会、ひいては社会の発展に貢献できるように研究を進めております。

【謝辞】

本研究並びに原稿執筆に当たりご指導いただいた北海道大学核医学分野 玉木長良教授，久下裕司教授，志賀哲准教授，岡本祥三助教，放射線医学分野 白土博樹教授，鬼丸力也准教授，土屋和彦准教授，加藤徳雄助教，鈴木隆介助教，(株)日立製作所中央研究所 森本裕一主任

研究員，竹内渉研究員，その他関係者の皆様に，この場をお借りして心から感謝申し上げます。また，本研究は文部科学省イノベーションシステム整備事業の支援を受けています。

参考文献

- 1) Gray, L.H., *et al.*, *Br J Radiol*, **26**(312), 638–648 (1953)
- 2) Wakabayashi, M., *et al.*, *Rinsho Hoshasen*, **11**(8), 678–684 (1966)
- 3) Popple, R.A., *et al.*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **54**(3), 921–927 (2002)
- 4) Kwong, D.L., *et al.*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **64**(2), 374–381 (2006)
- 5) Shiga, T., *et al.*, *J Nucl Med*, **50**(1), 148–155 (2009)
- 6) Yasuda, K., *et al.*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **85**(1), 142–147 (2013)