

氏名	松下 葉子
(ふりがな)	(まつした ようこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成31年1月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Fluoride-Labeled Boronophenylalanine PET for Post-Treatment Evaluation of High-Grade Gliomas: Tumor Progression or Radiation Injury? (悪性神経膠腫治療後の病態評価における FBPA-PET の有用性: 腫瘍再発か放射線障害か?)
論文審査委員	(主) 教授 鳴海 善文 教授 梶本 宣永 教授 荒若 繁樹

学位論文内容の要旨

《目的》

悪性神経膠腫に対する標準治療は、腫瘍組織の可及的切除に続き、放射線分割外照射および化学療法の併用である。治療後の経過中に、MRI 画像上造影域の増大をきたした場合、その病変が再発腫瘍なのか、放射線障害を表すのか診断に苦慮することが多い。両者では治療方針が全く異なるため、確実な診断が重要である。

FBPA-PET は、フェニルアラニンとホウ素の化合物 borono-phenylalanine(BPA)をフッ素ラベルした FBPA をトレーサーとする PET 検査である。本報告では、再発腫瘍と非腫瘍性組織(放射線壊死を含む)との鑑別における FBPA-PET の診断精度を検討し、その有用性について評価を行った。

《対象》

放射線治療後に FBPA-PET が行われた悪性神経膠腫 61 例(男性 38 例、女性 23 例、年齢 10～74 歳、平均 48.6 歳)を解析対象とした。再発と非腫瘍性組織の診断は、PET ではなく病理学的診断あるいは造影 MRI などの画像所見及び神経学的所見により診断した。

《方法》

対象患者に施行した FBPA-PET から、病変／正常脳(L/N)比を算出し、組織学的悪性度や臨床経過による診断との関連を検討した。MRI 上の造影域のうち、最も高集積を示す病変部を ROI(region of interest)とした。正常脳は病変部と同一スライスの健常側脳に ROI を設定し、ROI の平均値を用いて L/N 比を測定した。また、腫瘍再発と非腫瘍性組織を鑑別する指標となるカットオフ値は、ROC 曲線から求めた。

《結果》

再発膠芽腫(GBM)(n=18)の L/N 比は 3.0 ± 0.9 、再発 WHO grade3 腫瘍(G3)(n=15)は 3.1 ± 1.3 、非腫瘍性組織(n=28)は 1.7 ± 0.4 であった。GBM と非腫瘍性組織、G3 と非腫瘍性組織の間にはそれぞれ有意差を認めた($p < 0.0001$)。GBM と G3 の間に有意差は認めなかった。次に、GBM と G3 を再発腫瘍の単一群として、非腫瘍性組織との比較を行った結果、再発腫瘍の L/N 比は 3.1 ± 1.1 であり、非腫瘍性組織との間に有意差を認めた。

ROC 分析では鑑別の指標となる L/N 比のカットオフ値は 2.33 であった。L/N 比が > 2.26 である病変は再発腫瘍、L/N 比 < 1.86 では非腫瘍性組織である可能性が高いことが示された。

《考察》

PET 検査では、FDG など代謝に関連する検査薬を用いることで直接的な組織代謝が反映されることから、MRI 等の形態情報ではわからない組織の代謝情報が得られる。中でもアミノ酸 PET は、正常脳と腫瘍とのコントラストが明瞭であり、腫瘍の活動性や治療効果

の判定に用いられている。FBPA-PET は、ホウ素中性子捕捉療法の治療薬である BPA の組織内集積を解析するために用いられてきた画像検査である。FBPA-PET において、新規診断例及び再発 GBM と放射線壊死との鑑別が可能であることが報告され、本検査が脳腫瘍の診断に応用可能であると考えられた。本研究では、より臨床に対応した画像診断を目指し、新規例を除いた治療後の症例を対象を限定し、G3 までの悪性神経膠腫を含めた解析を行った。

FBPA-PET の L/N 比において、GBM と非腫瘍性組織、G3 と非腫瘍性組織には有意差を認め、両者の鑑別が可能であった。次に GBM と G3 を単一群としたのは、初回診断時の悪性度が再発時には変化している場合も多く、悪性度の区別よりも、再発の有無の鑑別を、より重要視するべきと考えたためである。その結果、再発腫瘍の L/N 比は非腫瘍性組織より有意に高かった。ROC 分析により、鑑別の指標となるカットオフ値を求めた。しかし、L/N 比が 1.86-2.26 の例では、再発腫瘍群と非腫瘍性組織群の間で L/N 比の重複がみられ、再発の有無を診断することは困難であった。その第一の原因は、再発腫瘍と放射線壊死等の非腫瘍性病変がしばしば混在することが考えられる。第二の原因としては、治療後反応として一過性の病変増大をきたす pseudo-progression(psPD)の存在も考えられる。FBPA-PET の単回撮影のみでは、放射線壊死、psPD、および再発腫瘍の鑑別は困難な場合もある。各治療時期における腫瘍の活動性を評価するためには、治療介入前後で PET を撮影し経時的な変化を比較することにより、さらに確実な病態診断が可能となる。

《結語》

悪性神経膠腫の治療後経過において、腫瘍再発の有無を早期に診断することは、適切な治療方針の決定に役立ち、予後の改善に関与する。本報告では、FBPA-PET が初発時の組織学的悪性度に関わらず、再発腫瘍と非腫瘍性病変の鑑別に有用な診断画像であることを示した。

(様式 乙9)

論文審査結果の要旨

悪性神経膠腫は予後不良の原発性悪性脳腫瘍であるが、近年の放射線治療技術の開発・機器の進歩から、局所高線量の治療が注目され治療成績の向上が期待される。しかし一方で、治療後の経過中に MRI などの画像上の造影域の増大をきたした場合、腫瘍の再発か、放射線壊死など治療による影響かの鑑別が非常に重要な問題点となる。この鑑別を目的とした検討は、これまでも様々な診断技術を用い報告されているが、未だ確実な手法はない。

申請者は、ホウ素中性子捕捉療法で治療計画に用いられてきた FBPA-PET により、悪性神経膠腫治療後の病態診断に対する有用性を検討した。悪性神経膠腫患者の放射線治療後に施行した FBPA-PET から、病変/正常脳比を算出し、組織診断あるいは臨床所見との比較検討を行った。その結果、再発腫瘍と非腫瘍性病変との間には有意差を認め、両者の鑑別が可能であることが示された。また、ROC 解析を用い、本検査法における再発腫瘍および非腫瘍性病変の鑑別の指標となるカットオフ値を示し、FBPA-PET により悪性神経膠腫治療後の病態診断・治療効果判定が可能であることを明らかにした。

悪性脳腫瘍は再発時に進行が早く、治療の効果判定をいかに早期に、かつ的確に行うかが予後を左右する重要な因子となる。しかし、通常の画像診断では腫瘍再発と治療の影響を区別することは困難である。本研究により、治療後の病態の把握が非侵襲的にかつ的確に行い得れば、不要な治療の継続や、適切な治療のタイミングを逸することがなく、罹患患者にとって精神的・身体的かつ経済的に大いに貢献するものと考えられる。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Bulletin of the Osaka Medical College 64(1,2): 9-15, 2018