

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
宮下 実	主査 教授 大 槻 勝 紀
	主査 教授 黒 岩 敏 彦
	副査 教授 鳴 海 善 文
	副査 教授 辻 求
	副査 教授 谷 川 允 彦
主論文題名 Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with glioblastomas (Fluoride-labeled boronophenylalanine を用いた PET による神経膠芽腫に対する放射線治療の影響の検討)	
学位論文内容の要旨	
《緒言》 神経膠芽腫は原発性脳腫瘍の中で最も頻度が高く、強い浸潤性発育のために従来の手術、放射線治療、化学療法による集学的治療を行っても、その根治は期待しがたい。最近では、硼素中性子捕捉療法や強度変調放射線治療等の高線量による放射線治療の有用性が示唆されているが、同時に放射線壊死も合併症として指摘されている。神経膠芽腫の再発と放射線壊死とは治療方針が全く異なるため、適切かつ迅速な診断が肝要であるが、臨床経過や MRI など既存の診断方法では鑑別困難である。 今回我々は、fluoride-labeled boronophenylalanine (F-BPA)を用いた PET(F-BPA-PET)によるこれらの鑑別について検討した。 《対象および方法》 2002年12月から4年間に大阪医科大学脳神経外科にて治療した神経膠芽腫の患者38例を対象とした。初発19例、他院で治療を受けた再発例が19例であった。全例F-BPA-PETを施行し、その後手術による摘出および組織診断を行った。F-BPA-PETの撮像に関しては、F-BPA37~55.5 MBq (1~1.5 mCi) / 10 kg を静脈内投与し、4分毎に合計15回の撮影を行った。病変は造影MRIによって確認し、1 cm ² 以上のROIs (region of interest)を設定した。病変内における最大値を反対側の正常脳組織での値で除した値 (Lesion/Normal ratio, L/N ratio) により病変の代謝活性を評価した。38例中10例は、術後に化学療法および放射線療法を追加したものの、経過観察中の造影MRIにおいて造影病変の拡大を認めたため、2回目のF-BPA-PETを施行した。10例中7例は2回目のPETを施行後、再手術を施行して組織診断を行った。他の3例については一ヶ月毎に造影MRIを行い、病変の増大を認めたものは再発、4ヶ月間増大を認めないものについては放射線壊死と診断した。また、転移性脳腫瘍や神経膠芽腫の治療後で放射線壊死を疑う4症例6病変に対し、F-BPA-PETを施行した。それらすべての病変に対して組織診断を行い、放射線壊死もしくは腫瘍細胞が一部残存した放射線壊死と診断できた。 統計学的解析はMann-Whitney analysis および Wilcoxon matched-pair signed-rank test にて行い、平均値±標準偏差で示した。P値0.05以下を有意とした。	

《結果》

1) 神経膠芽腫と放射線壊死における L/N ratio の比較検討

神経膠芽腫 38 例における L/N ratio は 4.2 ± 1.4 であった。初発例 19 例では $2.1 \sim 7.1$ (4.3 ± 1.3) であり、再発例 19 例では $2.6 \sim 7.0$ (3.9 ± 1.4) であり、2 群間に有意差は認められなかった ($p=0.16$)。

次に組織学的に確認された神経膠芽腫と放射線壊死との比較を行った。後者については 8 例の完全壊死 (1.5 ± 0.3) と、5 例の一部腫瘍細胞をみとめる放射線壊死 (2.0 ± 0.3) との間でも比較した。神経膠芽腫と放射線壊死の間には有意差を認めた ($p < 0.01$)。また完全壊死と一部腫瘍細胞を認める放射線壊死の間にも有意差を認めた ($p=0.03$)。

2) 複数回の PET を施行した群での L/N ratio の検討

2 回の F-BPA-PET を施行した 10 例を詳細に検討した。

1 回目と 2 回目の PET において L/N ratio を比較検討したところ、原発巣周囲では全例で BPA の取り込み低下を認めた。1 回目の L/N ratio は $2.1 \sim 5.0$ (3.5 ± 0.9) で全 38 例と比較し有意差を認めなかった ($p=0.34$)。また 2 回目の原発巣周囲の L/N ratio は $0.9 \sim 2.2$ (1.7 ± 0.3) となり、1 回目の PET と比較し有意差を認めた ($p < 0.01$)。放射線壊死と診断した病変の L/N ratio は、38 例の神経膠芽腫および 19 例の再発例と比較しいずれも有意差を認めた ($P < 0.01$)。

一方、2 回目の PET で遠隔転移を 2 例で認め、これらの L/N ratio は 2.9 と 3.1 であった。組織診断はできなかったが、臨床経過から腫瘍再発と診断した。

《考察》

近年、新たな放射線治療法が開発され、難治性である神経膠芽腫に有効であるとの報告が散見される。しかしながら、局所への高用量放射線照射は重篤な合併症である放射線壊死の可能性も増加させる。腫瘍の再発と放射線壊死を鑑別することは、その後の治療を考える上で最も重要であり、適切な治療法を選択しないと、逆に症状を増悪させる可能性がある。Thallium-SPECT、MRS (MR spectroscopy) など、既存の modality を用いての鑑別の報告はあるが、未だ解決されていない。PET は直接的に組織の代謝を反映するし、様々なトレーサーが用いられているため、より有用な検査と考えられる。

PET の核種として Fluorodeoxyglucose (FDG) が広く用いられているが、脳は糖代謝が盛んで正常脳組織への取り込みも非常に高いため病変の評価が困難となる。また FDG はしばしば炎症性疾患などにも取り込まれるため、放射線壊死の周囲の炎症反応にも取り込まれて鑑別が困難となる。その他にも F-BPA と同じアミノ酸を用いた ^{11}C -labeled methionine による報告があり、悪性脳腫瘍の代謝の評価や放射線壊死と腫瘍再発の鑑別に有用とされている。しかし、 ^{11}C によって標識された物質は半減期が 30 分と短く cyclotron を有しない施設では用いることが不可能である。この点、 ^{18}F によって標識された物質は半減期が長いいため、使用しやすいと考えられる。

今回の報告では神経膠芽腫の再発で最も低い L/N ratio は 2.1、放射線壊死でもっとも高い L/N ratio は 2.2 であった。これらの結果から、一度の F-BPA-PET だけでは放射線壊死と再発の鑑別に迷う症例もあると考える。また L/N ratio が 2.0 以下であっても腫瘍細胞が残存していることに注意しなければならないが、L/N ratio が 2.0 以下の場合には大部分が放射線壊死であるため、増大傾向に注意しながら保存的治療をまず行い、制御不能の場合には手術による摘出を行うのが適当である。

《結語》

F-BPA-PET における L/N ratio で神経膠芽腫の再発と放射線壊死の間には有意差をみとめた。L/N ratio が 2.5 以上の時は腫瘍再発を、2.0 以下の時は放射線壊死を強く疑うが、壊死組織内に腫瘍細胞が混在している場合もあるため注意深い画像による経過観察が肝要である。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	宮 下 実
論文審査担当者		主 査 教 授 大 槻 勝 紀	
		主 査 教 授 黒 岩 敏 彦	
		副 査 教 授 鳴 海 善 文	
		副 査 教 授 辻 求	
		副 査 教 授 谷 川 允 彦	
主論文題名			
<p>Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with glioblastomas (Fluoride-labeled boronophenylalanine を用いた PET による神経膠芽腫に対する放射線治療の影響の検討)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>悪性脳腫瘍である神経膠芽腫に対して新たな放射線治療の有用性が報告されている。しかしこれらは局所に高線量を照射するため、重篤な合併症である放射線壊死の頻度も増加している。従って、放射線壊死の正確な診断が重要であるが、腫瘍再発との鑑別が困難で有効な診断方法がないのが現状である。申請者は、以前より中性子捕捉療法に使用され安全性が確立されているアミノ酸の一つである boronophenylalanine を fluoride で標識した fluoride-labeled boronophenylalanine (F-BPA) を用いた PET により、神経膠芽腫と放射線壊死の鑑別が可能か否かを検討している。その結果、病変と対側正常脳との F-BPA の取り込みを比較することにより、その比が 2.5 以上であれば腫瘍再発、2.0 以下であれば放射線壊死であるとの結果を得ている。F-BPA-PET により、これらの鑑別が可能であることを初めて証明したもので難治性脳腫瘍である神経膠芽腫の治療に際して重要な情報を提供するものである。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条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。</p> <p>(主論文公表誌) Journal of Neuro-Oncology 89(2): 239-246, 2008</p>			