

論文の内容の要旨

論文題目

C-11 methionine positron emission tomography による初発神経膠腫および放射線壊死に関する検討

氏名 柳澤俊介

(背景) 神経膠腫の診断および治療後の経過観察において、頭部 computed tomography (CT)、magnetic resonance imaging (MRI)が用いられるが、その浸潤性の進展のため腫瘍の描出には限界がある。これを補う検査として核医学検査が臨床応用されてきた。F18-fluoro-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET)は膠芽腫 glioblastoma (GBM)に代表される高悪性度神経膠腫の描出には優れるが、低悪性度神経膠腫の描出や、临床上重要な問題となる神経膠腫および転移性脳腫瘍再発と晩発性放射線壊死の鑑別に限界がある。C11-methionine PET (MET-PET)は神経膠腫と放射線壊死の鑑別に優れていることが報告されている。また初発神経膠腫の術前診断および予後予測に MET-PET が有効であるかは不明である。

2016年、神経膠腫診断の基準となる world health organization (WHO)分類4版 update が出版され神経膠腫の診断に病理組織診断に加え分子診断が必要となった。中でも治療効果および予後に強く関連する 1p/19q 共欠失、isocitrate dehydrogenase (IDH)変異は重要であり、これらの変異を同定することで、ほとんどの神経膠腫は分類可能である。

(目的) ①MET-PET が神経膠腫および転移性脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別に有効であるかの検証と、②初発神経膠腫の術前診断、悪性度予測、予後予測に有効であるかの検証の2つを目的とした。

(方法) 本研究は後向きコホート研究である。神経膠腫と転移性脳腫瘍再発および放射線壊死の解析対象は、過去に神経膠腫に対して放射線治療が施行され、2008年8月～2016年6月に再発が疑われた39例とした。初発神経膠腫の解析対象は同様の期間に病理組織および凍結検体が得られた70例とした。分子診断について 1p/19q 共欠失はマイクロサテライト解析で、IDH 変異は Sanger 法により同定した。MET-PET データは lesion / normal tissue (L/N) 比を用いた。region of interest (ROI)は半径 5mm の円とした。L は腫瘍の最も standardized uptake value (SUV)が高い部分を含む部分に ROI を置き、その SUV mean を使用した。N は腫瘍対側の正常灰白質 4 か所に ROI を置き、その SUV mean を使用した。統計解析について、2 群間の比較には Student's t-test、3 群以上の比較には多重検定として Tukey-Kramer 法を用いた。神経膠腫および転移性脳腫瘍再発、放射線壊死の MET-PET の cutoff 値の算出には再発を陽性として receiver operating characteristic (ROC)曲線を作成した。同曲線から感度、特異度、area under the curve (AUC)を算出した。MET-PET と Mib-1 index の相関は、Pearson の相関係数を用いて表した。progression free survival (PFS)、overall survival (OS)について、単変量解析として、Kaplan-Meier 曲線を作成し、log-rank test で検定した。多変量解析として、Cox 比例ハザードモデルを用いた。MET-PET は当院の倫理審査委員会(未承認医薬品審査委員会)における審査の上で施行許可を得ており、被験者の方には同意説明文書を用いた説明

の後、文書による同意を得た上で施行した。

(結果) 神経膠腫および転移性脳腫瘍再発と放射線壊死の解析では、それぞれの MET-PET L/N 比は 2.45 ± 0.15 、 1.36 ± 0.17 であり、放射線壊死部に対して再発病変部は有意に高集積であった ($p < 0.0001$, Student's t-test)。ROC 曲線を作成したところ、AUC は 0.889、感度 72.7%、特異度 100%で両者の cut off 値は 1.78 であった。GBM を除いて同様の解析を行ったが、再発病変部の L/N 比は 2.24 ± 0.15 、放射線壊死部は 1.24 ± 0.15 であり、再発病変部で有意に高集積であった ($p < 0.0001$, Student's t-test)。ROC 曲線を作成したところ、AUC は 0.904、感度 75%、特異度 100%で、両者の cut off 値は 1.56 であった。

次に、初発神経膠腫において Grade (Gr.)別の MET L/N 比を検討した。Grade 別の L/N 比の平均値は Gr. II 1.66、Gr. III 2.12、Gr. IV 3.44 であった。Gr. IVは Gr. IIおよび Gr. IIIに対して有意に高集積であったが ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, Tukey-Kramer test)、Gr. IIと Gr. IIIでは有意差は認めなかった ($p = 0.196$, Tukey-Kramer test)。さらに初発神経膠腫を分子診断に基づいて全症例を oligodendroglioma (1p/19q 共欠失あり), astrocytoma (IDH 変異あり), IDH-wildtype (IDH 変異なし)の 3 群に分類した。oligodendroglioma は astrocytoma に比べて、MET-PET 高集積であった ($p < 0.0001$, Student's t-test)。IDH-wildtype は MET-PET 低~高集積まで幅広い分布を示した。さらに分子診断後に Grade 別に検討すると、すべての群で high grade であるほど MET 高集積を示した。次に、神経膠腫の悪性度を反映する指標として使用されている Mib-1 index と MET-PET 集積の関係の解析を行った。全症例について横軸を Mib-1 index、縦軸を L/N 比とする散布図を作成したところ相関が認められた ($R = 0.56$, $p < 0.0001$)。Grade 別の解析では相関が認められなかったが、分子診断別に散布図を作成したところ、すべての群で相関が認められた (oligodendroglioma $R = 0.50$, astrocytoma $R = 0.75$, IDH-wildtype $R = 0.50$)。

次に初発神経膠腫症例を Grade 別に 3 群に分け、さらに各 Grade の MET-PET の平均値で 2 群に分け、PFS、OS を比較した。Kaplan-Meier 生存曲線を作成したが、いずれの Grade においても MET-PET は予後予測に有効では無かった。次に分子診断別に 3 群に分け、さらに各群の MET-PET の平均値で 2 群に分け PFS、OS を比較した。Kaplan-Meier 生存曲線を作成したが、3 群いずれにおいても統計学的には有意差は認めなかった。しかし oligodendroglioma と astrocytoma の MET-PET 低集積群は無再発であった。さらに、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。リスク因子を選定するため PFS、OS について単変量解析を行ったところ年齢、KPS、Grade、Mib-1 index、IDH 変異、1p/19q 共欠失、MET-PET で有意差を認めたため、これら 7 項目をリスク因子とした。この 7 つをリスク因子として Cox 比例ハザードモデルにあてはめたが、MET-PET は PFS、OS いずれにおいてもリスク因子とは言えなかった。

(考察) 本研究では、神経膠腫の MET-PET 集積を L/N 比を用いて示した。MET-PET は神経膠腫および転移性脳腫瘍再発と放射線壊死との鑑別に有効であった。GBM を除いて同様の解析を行ったが、やはり MET-PET は再発と放射線壊死の鑑別に有効であった。一方で、両者の L/N 比が重複する部分があり、両者をより明確に鑑別する手法は今後の課題である。

初発神経膠腫の検討では、oligodendroglioma は、有意に astrocytoma より MET-PET 高集積であった。oligodendroglioma が MET-PET 高集積を示すことは過去にも報告されており L-type amino acid transporter 1 (LAT1)の関与が報告されているが、この機序は不明である。分子診断別に3群に分けた検討では、high grade であるほど MET-PET は高集積を示した。これは神経膠腫を分子診断により分類した後、MET-PET の評価することが重要であることを示唆している。WHO 分類 4 版 update においても Grade は病理組織所見によるため、MET-PET は客観的な grading の指標として有効である可能性が示唆された。MET-PET と Mib-1 index の検討では、Grade 別においては相関が認められなかったが、分子診断別に3群に分けた検討では、すべての群で相関が認められた。この結果も、MET-PET データを適切に評価するには分子診断を施行することが重要であることを支持するものであった。

一方、PFS, OS の検討について MET-PET は Grade 別、分子診断別いずれにおいても、単変量解析、多変量解析で予後予測因子であることは統計学的に示されなかった。しかし oligodendroglioma と astrocytoma では MET-PET により無再発症例を選別できる可能性が示唆された。予後解析に関しては MET-PET 集積部の体積をパラメーターとした指標など、L/N 比以外の指標で解析を行うことが今後の検討課題である。

本研究の限界として、本研究では L/N 比を算出し、これを MET-PET データとして使用している。L/N 比は再発と放射線壊死の鑑別に有効な指標であり、初発神経膠腫の術前診断にも有用であることが示唆される一方で、予後予測については他の指標を考慮する必要がある。また本研究では、diffuse astrocytoma が少数例であり、今後も症例の蓄積が重要である。今後の研究として、FDG-PET と組み合わせることで術前診断、悪性度予測、予後予測に有用であるかを検討すること、IDH 変異、1p/19q 共欠失以外の分子異常と MET-PET の関連も検討課題になると考える。

(結語) MET-PET は神経膠腫および転移性脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別に有効な modalitiy であることが示唆された。また初発神経膠腫の術前診断、悪性度予測に有効である可能性も示唆された。統計学的には予後予測に有効とは言えなかったが、oligodendroglioma と astrocytoma の無再発群を選別できる可能性が示唆された。