

《シンポジウム I》

I. 腫瘍核医学の役割：治療効果判定と予後の予測

司会の言葉

久保敦司（慶應義塾大学放射線科）

油野民雄（旭川医科大学放射線科）

核医学を含めた画像診断の役割にはいくつかあるが、まず第一には腫瘍の存在診断、局在診断が大切で、手術の際には特に正確な腫瘍の局在、拡がりを知らなければならない。腫瘍は大部分腫瘍を形成するのでその正確な描出には解像力が何よりも大事で、その目的には CT, MRI, US などの分解能の高い画像が中心であり核医学の役割は少ない。

腫瘍が見つかった場合、次に画像診断に求められるのは腫瘍の質的診断で悪性であればその増殖能、悪性度はどの程度かということである。これら腫瘍細胞レベルの機能情報は本来核医学画像の得意な分野であるが、最近の CT, MRI などの進歩によりそれら画像が形態以上の情報を提供してくれるため腫瘍領域においては核医学画像の出番が少々少なくなってきた感がある。

悪性腫瘍と決まり、組織型や病期が決定すると次は至適治療法を決める必要があるが、それは現在医師の経験や EBM がさげばれ過去のデータに基づいて得られているが、個人差が大きく最適な治療法の決定は必ずしも容易でない。また、治療後も手術であれば取り残しや再発がないか、放射線治療や化学療法であれば治療法が効果的であるかどうかを知りたいところである。CT, MRI, US な

どの形態的画像診断では主に腫瘍の縮小、消失をその指標にしているが、腫瘍の大きさの消長は腫瘍活性の指標の一つではあるものの必ずしもそのものを表してはいない。核医学イメージングに用いられている種々放射性薬剤の体内分布や動態が腫瘍細胞の何らかの性状を反映しているだけに腫瘍の治療法の決定や治療の効果判定に核医学画像が役立つ可能性があるわけである。

癌治療において再発か否か、あるいは抗癌剤治療の際実際患者から得た癌組織に基づく抗癌剤感受性試験を行うにしても正確な生検が必要であり、癌患者にとってかなり肉体的負担がともなうものである。効かない抗癌剤を投与されてかえって死期をはやめた例が後をたたない。

このような腫瘍の治療方針決定や効果判断に寄与する画像診断法は CT, MRI, US ではなく正に核医学画像なのである。 ^{67}Ga , ^{201}Tl を始め $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, さらに FDG-PET で腫瘍が描出されたで終わらず治療法の決定、効果判定、しいては予後の予測まで提供してくれる情報が多く含まれていることを忘れてはならない。歴史あるこれら腫瘍イメージングをもう一度見直していただきたい。

《シンポジウム I》

1. ^{201}Tl による骨軟部腫瘍の良性悪性鑑別と治療効果判定, 予後予測

隅 屋 寿

(金沢大学医学部附属病院核医学診療科)

治療効果判定はなぜ必要か

骨軟部腫瘍の診断において ^{201}Tl などの画像診断による良性悪性の鑑別には限界がある。実際、悪性腫瘍が疑われる場合に生検術は不可欠であり、病理診断ぬきに治療を開始することはできない。これに対し、術前化学療法による治療効果の病理学的判定は腫瘍を切除する前に行うことは不可能であり、また腫瘍の一部しか評価できない生検では正確な治療効果判定はできない。この点において ^{201}Tl による治療効果判定を行う意義がある。さらに、予後予測については術前化学療法有効群は無効群より予後がよいとされており、この点でも術前の治療効果判定は重要である。

^{201}Tl による治療効果判定

多剤併用療法を中心とした化学療法の導入により悪性骨軟部腫瘍の予後は改善し、以前施行されていた患肢切断術に代わり患肢温存術が主流となっている。しかし、術前化学療法の効果が不十分な場合に患肢温存術を安全に行うことは困難であり、患肢温存術施行および切除範囲の決定には術前化学療法の効果判定が不可欠である。病理学的には腫瘍の 90% 以上の壊死があればその化学療法効果は有効と判定されるが、この病理学的効果判定を術前に正確に予測することが画像診断に求められている。 ^{201}Tl を用いた効果判定に関してはいくつかの報告がみられるが、それらは術前化学療法終了後の予測である。われわれは化学療法途中の早期において化学療法の効果を判定し、最終病理学的効果判定の予測を行っているのでそれについて報告する。

組織学的診断が得られた悪性骨軟部腫瘍患者 28 例を対象に ^{201}Tl シンチグラフィを全例化学療法開始前と 3 コース終了後に、またそのうち 18 例は 5 コース終了後にも施行した。定量的評価として、静注 15 分後の平面像にて関心領域を病変部、および対側同部位に設定し uptake ratio を求めた。化学療法の効果は以下の計算式で % reduction を算出し評価した。

$$\% \text{ reduction} = [(pre - post)/pre] \times 100$$

5 コース終了後の % reduction の値は有効群 $63.3 \pm 12.8\%$ と無効群 $-0.3 \pm 17.2\%$ に有意差がみられたが、3 コース終了後の評価でも有効群 $58.1 \pm 14.0\%$ に対し無効群は $-5.3 \pm 20.9\%$ と有意差がみられた。すなわち化学療法の途中であっても ^{201}Tl の % reduction の値から化学療法が有効か無効かを予測することが可能である。

以上の結果からわれわれは以下のような治療方針で治療を行っている。すなわち術前の化学療法 3 コース終了時に ^{201}Tl による効果判定を行い、 ^{201}Tl の % reduction が大きい症例ではそのまま化学療法を 5 コースまで継続するが、この値が不十分な症例では他の薬剤への変更、放射線療法の追加、あるいは化学療法を中断し、手術を行うなどの選択をしている。この化学療法途中での評価は化学療法を複数コース施行する他の腫瘍の評価にも応用可能であるが、有効、無効の閾値については別に設定しなければならないであろう。

参考文献 Sumiya H, et al. *J Nucl Med* 1998; 39: 1600-1604.

《シンポジウム I》

2. SPECT による食道癌の術前化学放射線療法の治療効果判定

中原 理 紀

((現) 慶應義塾大学医学部放射線治療・核医学科, (元) 千葉県がんセンター核医学診療部)

近年食道癌に対する術前化学放射線治療 (以下 CRT) の有用性が証明されつつあり, 画像診断により CRT の治療効果を正確に評価することが, 臨床的に重要かつ興味を持たれる課題である。形態診断では必ずしも組織学的治療効果を反映しないとの報告が散見され, 核医学診断に注目が集まりつつある。今回, われわれは ^{201}Tl SPECT を用いて食道癌の CRT の治療効果を予測し得るか検討した。また, 食道造影および CT による評価と比較し, ^{201}Tl SPECT の有用性を検討した。

1997 年 1 月より 2001 年 7 月までに 32 例の食道癌患者に対し上記目的にて CRT 前および CRT 後に ^{201}Tl SPECT が施行された。CRT 終了時から ^{201}Tl SPECT 施行時までには約 2 週間になるように設定された。また, 食道造影および CT についても, 比較ができるように ^{201}Tl SPECT とほぼ同時期に施行された。 ^{201}Tl SPECT から判断される食道癌集積の強さを, 腫瘍と肺野の集積カウントの比 (以下 TLR) で表現した。CRT の治療効果は, CRT 前の TLR と CRT 後の TLR を基にして次の式で表される。 $\%D$ (食道癌集積の減弱率) = CRT 前 TLR - CRT 後 TLR / CRT 前 TLR。また, 食道造影および CT から判断される CRT の治療効果については, 食道癌の体積を画像から近似的に求め, CRT 前および CRT 後の体積を基にして次の式で表される。 $\%RR$ (縮小率) = CRT 前の食道癌体積 - CRT 後の食道癌体積 / CRT 前の食道癌体積。

病理学組織学的治療効果については, CRT 後に摘出された食道手術標本から判定した。CRT 終了時と手術との期間は, 各患者間でほぼ 4 週間になるように計画された。病理学組織学的治療効果を, 食道癌取扱い規約に従って grade 0 (治療効果

0%), 1a (1%–33%), 1b (34%–66%), 2 (67%–99%), 3 (100%) と分類し, $\%D$, $\%RR_{ba}$ (食道造影の $\%RR$), $\%RR_{ct}$ (CT の $\%RR$) と比較した。

32 例のうち, $\%D$ を測定できたのは 24 例であった。残り 8 例は, CRT 前および後の SPECT 画像から食道癌集積を特定し得なかったため, $\%D$ を測定できなかった。24 例について $\%D$ と grade を比較したところ, $\%D$ が高いほど grade が高くなる (grade 3 に近づく) 傾向のあることがわかった。統計学的には Kruskal-Wallis 検定によりその傾向があることが証明された ($p = 0.0460$)。一方, $\%RR_{ba}$ および $\%RR_{ct}$ を測定できたのは各々 32 例, 29 例であった。これら 2 つの指標は, grade とは何の関係も見いだせなかった。また, 統計学的にも相関はないと証明された ($\%RR_{ba}$ について $p = 0.4306$, $\%RR_{ct}$ について $p = 0.3636$)。

以上より, ^{201}Tl SPECT から得られた $\%D$ は, 食道癌の CRT の治療効果と相関があると結論づけられた。また, 食道造影や CT から得られた $\%RR_{ba}$ と $\%RR_{ct}$ では治療効果と相関せず, 治療効果判定における形態診断の限界を示した結果となった。 ^{201}Tl SPECT は食道癌の術前化学放射線療法の治療効果判定に用いられる可能性を秘めているが, 各 grade における $\%D$ の値には少なからずオーバーラップが存在した。また本研究では症例数が少ないため, 現時点では $\%D$ の値から grade を推定するには信頼性が不十分であると思われる。今後の研究課題として, 1. 症例数を増やす, 2. SPECT の撮像技術を改善し食道癌集積を正確に測定することによって, より精度の高いデータを得ることが必要と考えられた。

《シンポジウム I》

3. Tc-99m-MIBI による脳腫瘍の治療効果および予後予測

長 町 茂 樹

(宮崎医科大学放射線科)

脳腫瘍 (astrocytic tumor ,meningioma ,metastasis) において Tc-99m-MIBI の治療効果予測能, 長期予後予測能を検討した. 対象は 1995 年 3 月から 2000 年 12 月までの間に当院で Tc-99m-MIBI が施行された脳腫瘍 91 例 (astrocytic tumor 42 例, meningioma 19 例, metastasis 18 例, その他 12 例) である. 腫瘍の MIBI 摂取指標として早期 (20 分後), 後期 (30 分後) の SPECT 像にて腫瘍と正常組織に ROI を設定し, ER (early ratio), DR (delayed ratio), RI (retention index) を求めた. 治療は手術, 化学療法 (ACNU + CDDP の動注療法), 放射線治療を組み合わせて施行した.

Astrocytic tumor では治療後の有効度から CR + PR, NC + PD 群に分け, 治療前検査から得られた各 MIBI 摂取指標について群間比較を行った. 有意な差は認められなかったが, NC + PD 群では CR + PR 群と比較して ER, DR の値が高い傾向が認められた. 長期予後との関連では ER を高値 (H) 群, 中程度 (M) 群, 低値 (L) 群に分け Mantel-Cox 検定を用いて生存率を比較した. 有意な差は認められなかったが, L 群, M 群, H 群の順に生存期間が

長い傾向が認められた. 対象を特に Glioblastoma のみに絞った検討では, ER, DR の高い群で生存期間が短い傾向が認められた.

同様に病理組織学的分化度, MIB-1, c-MET, 腫瘍摘出率, Karnofsky performance status との関連を検討し, 単変量解析ではそれぞれ, 高分化群, MIB-1 低値群, c-MET 低値群, 亜全摘出群, PS 良好群で生存期間が長い傾向が認められた. これらの因子のうち長期予後に関連する因子を Cox の回帰モデルを用いて検討した. 病理組織学的分化度と Karnofsky performance status が独立因子として検出されたが, MIBI 摂取指標と生存期間には関連がみられなかった. 同様に meningioma metastasis においても MIBI 摂取指標と長期予後との関連はみられなかった.

これらの結果から, MIBI 摂取指標は脳腫瘍全般の診療において予後を規定する独立因子ではないが, astrocytic tumor で病理組織学的分化度を絞って評価する場合には予後予測のための補助的指標になる可能性が示唆された.

《シンポジウム I》

4. 培養腫瘍細胞における Tc-99m-Sestamibi, Tc-99m-Tetrofosmin による抗癌剤の耐性予測

宇都宮 啓 太

(大阪医科大学放射線医学教室)

目的：Tc-99m-Sestamibi (MIBI), Tc-99m-Tetrofosmin (Tfos) は 癌細胞の抗癌剤多剤耐性の予測が可能かどうか検討した。

対象と方法：乳癌と頭頸部癌細胞 (MCF7/BC-19, CNE-1 cell line) の single cell suspension を対象とした。MCF7/BC-19 は P-glycoprotein (PGP) を強発現しており、わずかではあるが multidrug resistance protein (MRP)1 と MRP2 の発現が RT-PCR 法で確認された。CNE-1 は PGP の発現は認められず、MRP1 と MRP2 の中程度の発現が同じく RT-PCR 法にて確認された。MIBI と Tfos の細胞内集積と Efflux について、これらの inhibitor である GG918 (0.1 ~ 25 μ M), PSC833 (0.1 ~ 25 μ M), Cyclosporin A (CsA) (5 μ M) と buthioninesulfoximine (BSO) (1 ~ 100 μ M) を用い検討した。

結果：MCF7/BC-19 cell において、GG918,

PSC833, CsA は有意に MIBI と Tfos の細胞集積を上昇させ、GG918, CsA はさらに Efflux も低下させた。BSO はどちらにも影響を与えなかったが、これらの inhibitor との間に相加・相乗作用が認められた。CNE-1 cell において、PSC833, CsA, BSO は有意に MIBI と Tfos の細胞集積を上昇させ、CsA, BSO はさらに Efflux も低下させた。しかし、GG918 はどちらにも影響を与えず、これらの inhibitor とも相加・相乗作用は認められなかった。

結論：MIBI, Tfos はどちらも PGP のみならず MRP transporter の基質でもあり、これらの細胞内動態を知ることにより癌細胞の抗癌剤多剤耐性の予測が可能であると思われた。また、GG918 は PGP に、BSO は MRP に特異的な modulator であり、PSC833, CsA は PGP, MRP transporter 双方の inhibitor であった。

《シンポジウム I》

5. FDG PET による肺癌の術後再発の予測

東 光太郎, 有坂有紀子, 山本 達

(金沢医科大学放射線科)

現在肺癌の予後因子として病期分類が一般的に用いられている。しかし、病期分類 I 期にもかかわらず術後早期に再発し予後の悪い症例も認められる。演者らは以前、脈管内浸潤、リンパ管内浸潤あるいは胸膜浸潤など浸潤性のある肺癌は FDG 集積度が高いことを報告した。肺癌の FDG 集積度が浸潤性を反映することは、FDG 集積度が肺癌の術後再発の予後因子になりうることを示唆している。本研究の目的は、肺癌の FDG 集積度と従来指摘されている他の予後因子 (病理病期分類, 組織型, 分化度, PCNA 陽性率, DNA ploidy pattern) と比較することにより、術後再発の予後因子としての FDG 集積度の臨床的有用性を明らかにすることである。

対象は FDG PET を施行した非小細胞肺癌手術症例 57 症例である。FDG PET の方法は、撮像後 FDG 約 185 MBq 静注後 40 分より撮像し、SUV を算出した。術後の経過を観察し、再発なく生存する率 (術後無病生存率) を Kaplan-Meier 法により算出した。術後無病生存率と FDG 集積度, 病理病期分類, 組織型, 分化度, PCNA 陽性率および DNA ploidy pattern との関連について検討した。これらのうち有意な関連が認められた因子を対象にして、Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、術後無病生存率に影響する最も重要な予後因子について検討した。

その結果、FDG 低集積群 (SUV \leq 5, n = 41) は FDG 高集積群 (SUV > 5, n = 16) よりも術後無病生

存率が有意に高かった ($p < 0.0001$)。対象を病理病期分類 I 期患者 (n = 46) のみとした場合も、術後 5 年無病生存率は FDG 低集積群 (n = 39) では 88%、FDG 高集積群 (n = 7) では 17% 以下であり、有意に FDG 低集積群の術後 5 年無病生存率が高かった ($p < 0.0001$)。病理病期分類 I 期の群 (n = 46) は II-III 期の群 (n = 11) よりも術後無病生存率が有意に高かった ($p < 0.0001$)。腺癌 (n = 47) と扁平上皮癌 (n = 8) との間には術後無病生存率に有意差は認められなかった。細気管支肺胞上皮癌・高分化型腺癌の群 (n = 26) は中・低分化型腺癌の群 (n = 21) よりも術後無病生存率が有意に高かった ($p < 0.001$)。PCNA 陽性率 35% の群 (n = 16) は PCNA 陽性率 > 35% の群 (n = 16) よりも術後無病生存率が高い傾向が認められたが有意ではなかった ($p = 0.066$)。DNA ploidy pattern と術後無病生存率との間にも有意な関連はなかった。術後無病生存率と有意な関連が認められた FDG 集積度, 病理病期分類および分化度を対象にした Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析では、FDG 集積度は病理病期分類や分化度よりも術後無病生存率との関連が強かった。

以上の結果より、FDG 集積度は独立した肺癌術後再発の予後因子であることが示唆された。特に、病理病期分類 I 期の肺癌患者において重要な術後再発の予後因子であった。FDG 集積度は非小細胞肺癌患者の術後再発の予測に優れ、術後予後の改善に寄与するものと思われる。