

鶴見大学大学院歯学研究科博士学位論文
内容の要旨

氏 名 (本籍)	桃原幸子 (沖縄県)
博士の専攻分野	博 士 (歯 学)
学 位 記 番 号	甲 第 411 号
学位授与年月日	平成 25 年 9 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	鶴見大学大学院歯学研究科 (博士課程) 歯学専攻
学 位 論 文 題 目	Accuracy of methionine-PET in predicting the efficacy of heavy-particle therapy on primary adenoid cystic carcinomas of the head and neck (頭頸部原発腺様嚢胞癌の重粒子線治療効果判定におけるメチオニン-PET の有用性) Radiation Oncology impress
論 文 審 査 委 員	主査 教授 河原 博 副査 教授 小林 馨 副査 教授 濱田良樹

内 容 の 要 旨

【目的】

腺様嚢胞癌は放射線感受性が低いため、X 線などの光子線による放射線単独治療では根治は望めない。また、化学療法による制御は困難であり、現状では手術による根治切除が第一選択となっている。

放射線医学総合研究所では、1994 年 6 月から治療抵抗性の癌腫に対して生物学的効果が高い重粒子線(炭素イオン線)を適応した癌治療臨床試験を施行してきた。また、その治療の前後でメチオニン(MET)-PET 検査を施行し、病期診断や治療効果判定を行ってきた。

今回、我々は MET 集積が頭頸部原発腺様嚢胞癌の重粒子線治療に対し、治療効果判定の有意な因子となり得るか否かを単変量解析および多変量解析を用いて評価した。

【対象と方法】

重粒子線治療の対象は切除困難症例、および手術拒否症例で、1995 年 10 月から 2009 年 12 月までの間に治療前または治療終了後約 1 か月目に MET-PET 検査を施行した症例のうち、腫瘍死が確認された症例あるいは 1 年以上の経過観察が可能であった 67 例(男性 27 人、女性 40 人、平均年齢 54 歳)を対象とした。

検査にあたりまず平均 $703 \pm 62.9 \text{ MBq}$ の MET 薬剤を静脈内投与し、投与後 23 分から PET 検査を開始した。PET 装置は Siemens 製の ECAT EXACT HR+ と ECAT EXACT 47 を使用した。PET/CT 装置は Siemens 製の Biograph duo と Biograph 16、東芝メディカルシステムズ製の Aquiduo を使用した。腫瘍部の MET 集積は、Tumor to normal tissue ratio (TNR: 腫瘍正常組織比)を用いて評価した。

MET 集積の候補因子として、治療前 TNR、治療後 TNR、集積残存率を用いて、局所再発、後発転移、生命予後の各イベントに対し単変量解析(Kaplan-Meier 法, log-rank test)を行った。さらに、それらのイベントにおいて単変量解析で有意な因子となったものに腫瘍サイズ、年齢、性別を調整因子として追加し、多変量解析(Cox 比例ハザードモデル)を行った。

なお、本研究では Kaplan-Meier 法の最適な Cut off 値は TNR を網羅的に検索し、2 群間で p 値が最小となるような Cut off 値を仮定値とした。

【結果】

局所再発のイベントに対して治療後 TNR3.5、後発転移のイベントに対して治療前 TNR5.6、集積残存率 60%、生命予後に対して治療前 TNR5.6、集積残存率 80% の Cut off 値を設定できた。

単変量解析の結果、局所再発に関しては、治療後 TNR が高いグループ($\text{TNR} \geq 3.5$)で有意に多かった($p < 0.005$)。後発転移に関しては、治療前 TNR が高いグループ($\text{TNR} \geq 5.6$)と集積残存率の低いグループ(残存率 $< 60\%$)で有意に多かった($p < 0.0001$, $p < 0.01$)。生命予後に関しては、治療前 TNR が高いグループ($\text{TNR} \geq 5.6$)と集積残存率の低いグループ(残存率 $< 80\%$)で有意に不良であった($p < 0.0001$, $p < 0.05$)。

多変量解析の結果、局所再発リスク因子として治療後 TNR($p < 0.04$)・腫瘍サイズ($p < 0.03$)であった。後発転移リスク因子として治療前 TNR ($p < 0.002$)が挙げられた。また、集積残存率($p < 0.04$)・腫瘍サイズ($p < 0.03$)が挙げられた。生命予後不良因子としては、治療前 TNR($p < 0.02$)・年齢($p < 0.03$)が挙げられた。また、集積残存率 と他の 3 因子を用いた検討では腫瘍サイズ($p < 0.04$)、年齢($p < 0.05$)、性別($p < 0.02$)がそれぞれ有意な因子となった。

【考察】

Lindholm らは頭頸部癌症例において、放射線治療後の MET 集積が組織学的効果判定に匹敵すると報告している。Chesnay らは下咽頭扁平上皮癌の化学療法 1 コース終了時の MET 集積が、全化学療法(3 コース)終了後の MRI による腫瘍体積の縮小と有意に相関している事を示した。当施設からは Hasebe らが頭頸部腺癌のリスク因子として重粒子線治療評価における MET-PET の有用性に関し検討を行い、局所再発リスク因子として治療後 TNR、後発転移および生命予後には治療前 TNR、治療後 TNR、集積残存率が関連していたと報告した。これらの文献から放射線治療および化学療法の治療効果判定に対して MET-PET の有用性が示唆された。

本研究では、局所再発リスク因子は、治療後 TNR・腫瘍サイズであった。後発転移にリスク因子は、治療前 TNR、集積残存率・腫瘍サイズであった。また、生命予後不良因子は治療前 TNR・年齢であった。これらの結果から、治療前 TNR・治療後 TNR によって重粒子線治療の効果判定が可能であると推定された。集積残存率に関しては単変量解析の結果、残存率の低いグループで後発転移が有意に多く、生命予後が不良となった。ここで、集積残存率と治療前 TNR との関連を調べてみると、治療前 TNR の間には有意な負の相関(Spearman rank correlation coefficient, $\rho = -0.32$, $p < 0.02$)が認められ、治療前 TNR が高い症例は集積残存率が低くなる傾向があり、後発転移が多く生命予後不良となる傾向があった。さらに多変量解析の結果、後発転移に関連する因子の一つとして集積残存率が認められたが、残存率の低いグループで後発転移のリスクとなり、治療前 TNR が高いグループで起こり得る結果を意味した。以上の結果から、集積残存率は、臨床指標としての意義は少ないと

考えられた。以上の事より,治療効果判定を評価する上で治療前 TNR・治療後 TNR の絶対値そのものが最も重要な指標になることが示された。

また,腫瘍サイズが局所再発,後発転移,生命予後の有意な関連因子として認められ,他の文献と一致する結果であった。性別に関して我々の結果は女性に対し男性で生命予後不良であったが,他文献では様々な報告があり統一した結果は得られず,明らかな見解には至らなかった。

今回の検討で,MET 集積によって重粒子線治療の効果判定予測が可能であることが示された。この結果から例えば,治療前 TNR が高い症例は後発転移が危惧され,短期間での嚴重な経過観察や積極的な化学療法との併用療法を取り入れるなど,PET 検査が個々の患者に応じたきめ細やかな治療戦略選択に役立つものと期待された。

【結論】

重粒子線治療が施行された頭頸部腺様嚢胞癌において,MET集積は局所再発・遠隔転移および予後予測に有意に関連した因子であることが示唆された。すなわち,MET・PET検査は頭頸部腺様嚢胞癌患者の重粒子線治療効果の判定に有用であった。