

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461932

研究課題名(和文)腫瘍内低酸素イメージングに基づく高精度放射線治療の開発

研究課題名(英文)High precision radiation therapy based on intra-tumoral hypoxic imaging

研究代表者

西村 恭昌(NISHIMURA, Yasumasa)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：00218207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：放射線抵抗性の低酸素領域に集積する¹⁸F-ミソニダゾール(F-MISO)を用いたPET/CTによる前向き臨床研究を実施した。合計22例の検査を行ったが、18例では治療前F-MISO-PETでSUV 1.6以上の低酸素領域を認めた。治療前F-MISO SUVmaxが2.0以上のF-MISO高値群は低値群に比較して局所制御率(p=0.03)および全生存率(p=0.004)が有意に不良であった。以上より、多くのヒト腫瘍は低酸素領域を有しており、分割照射で再酸素化現象を示す。また、治療前F-MISO SUVmaxが2.0以上の高値を示す腫瘍は放射線抵抗性であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：¹⁸F-fluoromisonizazole (F-MISO) PET/CT is a non-invasive method of depicting tumor hypoxia. A prospective clinical trial of F-MISO PET/CT for patients scheduled for radiotherapy (RT) was conducted. F-MISO above a value of 1.60 SUV was regarded as indicating a hypoxic area based on our previous study. Of the 22 tumors examined, 18 tumors had hypoxic area before RT. For 17 patients, F-MISO PET/CT was performed twice before and during fractionated RT. Except for one nasopharyngeal cancer, 16 of the 17 tumors showed a decrease in hypoxic indicators, indicating reoxygenation. Local control rate of patients with SUVmax <2.0 was significantly better than that of patients with SUVmax =>2.0 (p=0.03). Also, overall survival rate of patients with SUVmax <2.0 was significantly better than that of patients with SUVmax =>2.0 (p=0.004). In conclusion, most human tumors contain hypoxic areas before treatment. F-MISO SUVmax =>2.0 before treatment may predict poor prognosis by RT.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線療法 低酸素領域 ミソニダゾール 再酸素化 効果予測 PET/CT

1. 研究開始当初の背景

癌組織において速い細胞増殖のために血管新生が追いつかず、血液からの酸素供給が不十分となるために低酸素領域が形成される。低酸素状態は、癌細胞の放射線治療に対する感受性を低下させがん治療の予後を左右する重要因子である。また放射線の分割照射によって照射効果の高い癌細胞がまず死滅し、その後残った低酸素細胞が酸素化される再酸素化現象が起きる。低酸素状態と再酸素化現象を陽電子断層撮影（以下PET）によって画像化できれば、治療方法に反映させて、より適切な放射線治療につなげることができる可能性がある。

低酸素状態のPETイメージング製剤として日常診療に導入されたものは現在のところ存在しないが、低酸素細胞放射線増感剤が1950年代末より研究されて、そのひとつとして、ミソニダゾールが1974年にAsquithらによって見出された。その後、ミソニダゾールの低酸素細胞増感剤としての有効性を検証するために、放射線単独とミソニダゾール併用放射線治療のランダム化比較試験が行われたが、残念ながら併用効果は示されなかった。一方、副作用に関しては、5000人以上のがん患者を対象にした合計40の臨床試験の結果、主な副作用は末梢神経障害であることが明らかにされ、1回投与の最大耐容量は $4\text{g}/\text{m}^2$ 、累積耐容量は $12\text{g}/\text{m}^2$ であることが判明している。

1980年代末には、ミソニダゾールのF-18標識体（F-18 Fluoromisonidazole、F-18フルオロミソニダゾール、以下F-MISO）が、癌組織の低酸素領域の画像診断に応用された。F-MISOは低酸素領域に選択的に集積し、放射線治療に対する反応性を予測する際に有用な情報を提供すると考えられる。当初PET単独での画像解像力が不十分であったが、PET/CTの登場により、放射線治療への応用が可能となってきた。すでに

[18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CTによる放射線治療計画は実用化されている。

2. 研究の目的

本研究では低酸素イメージングと高精度放射線治療を統合する治療法の開発をめざす。F-MISO)による低酸素領域PET画像を基にし、ヒト腫瘍における再酸素化現象の動態解析、照射前あるいは分割照射中における低酸素画像による放射線治療効果の予測、さらに低酸素領域などの放射線抵抗部位へのブースト法の確立など、腫瘍内低酸素イメージングと統合した高精度放射線治療の開発をめざす。

3. 研究の方法

放射線抵抗性の低酸素領域に集積するF-MISOを用いたPET/CT研究を2009年から開始した。試験参加について患者本人から文書で同意を得た上で、F-MISOを体重1 kg当たり7.4 MBq 静脈内投与し、3時間後にPET/CT撮影した。この検査を、照射開始前および照射開始2週目（20Gy/10回前後）の原則2回行った。本プロトコールは、当院の施設倫理委員会で承認を受けている。

4. 研究成果

2009年から2011年にF-MISO PET/CT検査を行った最初の10例を対象とし、撮像時期を3時間に決定し、低酸素領域のない筋肉におけるF-MISO SUVmaxをもとに1.60 SUV（平均+2SD）以上のF-MISO腫瘍内集積を有意な低酸素領域とした。さらに、腫瘍内F-MISO SUVmaxを筋肉のSUVmaxで割った値(T/M比)も低酸素指標とした。この時点での研究成果をJ Radiat Res 54:1078-1084, 2013に発表した。

2015年までに合計22例（頭頸部癌10例、食道癌6例、肛門管癌2例、非小細胞肺癌2例、膵臓癌1例、子宮体癌1例）のF-MISO

PET/CT 検査を行ったが、合計 22 例のうち 18 例では治療前 F-MISO-PET で低酸素領域を認めた。また照射開始 2 週目に 2 回目の検査の行えた 17 例中 16 例で、低酸素指標が低下した。本結果は、ヒト腫瘍で再酸素化現象が起きていることを示している。治療前 SUVmax と照射 3 ヶ月以内での一次効果の関係を検討したところ、腫瘍が完全消失しなかった群の SUVmax は、完全消失群に比較し有意に高かった (2.4 ± 1.0 vs. 1.7 ± 0.4 , $p=0.005$)。また、治療前 F-MISO SUVmax が 2.0 以上の 12 例と、2.0 未満の 10 例に分けて検討すると、F-MISO 低値群は高値群に比較して局所制御率 ($p=0.03$) および全生存率 ($p=0.004$) が有意に良好であった。

以上より、F-MISO-PET で腫瘍内低酸素領域の画像化が可能で、多くのヒト腫瘍で分割照射中に再酸素化現象がみられることが明らかになった。また、治療前 F-MISO SUVmax が 2.0 以上の低酸素領域を有する腫瘍は放射線治療に抵抗性であることが明らかにされた。これは、低酸素領域の放射線抵抗部位へのブースト法の開発や、あるいは併用療法を含めた治療法の選択に役立つ可能性が示された。本研究結果は、2015 年 10 月に米国サンアントニオで行われた第 57 回米国放射線腫瘍学会に口頭発表された。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- 1) Ishikawa K, Nakamatsu K, Shiraishi O, Yasuda T, Nishimura Y. Clinical results of definitive-dose (50 Gy/25 fractions) preoperative chemo-radiotherapy for unresectable esophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 20:531-537. 2015 (査読有り)
- 2) Kawamorita R, Monzen H, Okada W, Nakahara R, Kishimoto S, Ishii K,

Nakajima T, Nishimura Y. Novel anisotropic margin calculation based on the cumulative frequency distribution of uncertainties in the clinical target volume. *OMICS J Radiol* 4:202, 2015 (査読有り)

- 3) Tachibana I, Nishimura Y, Shibata T, Kanamori S, Nakamatsu K, Koike R, Nishikawa T, Ishikawa K, Tamura M, Hosono M. A prospective clinical trial of tumor hypoxia imaging with 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography and computed tomography (F-MISO PET/CT) before and during radiation therapy. *J Radiat Res* 54:1078-1084, 2013 (査読有り)

- 4) Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, Tamura M, Nishigaito N, Okumura M. Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 106:85-89, 2013 (査読有り)

- 5) Matsumoto K, Okumura M, Asai Y, Shimomura K, Tamura M, Nishimura Y. Dosimetric properties and clinical application of an a-Si EPID for dynamic IMRT quality assurance. *Radiol Phys Technol* 6:210-218, 2013 (査読有り)

[学会発表] (計 11 件)

- 1) Tachibana I, Hosono M, Inada M, Fukuda K, Tatebe H, Ishikawa K, Yokokawa M, Nakamatsu K, Matsuura T, Kanamori S, Nishimura Y. Tumor hypoxia detected by 18F-misonidazole (F-MISO) PET/CT as a prediction of initial tumor response of radiation therapy (RT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 93 (3S), suppl 2015: S105, (Presented at the 57th Annual

Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Antonio, USA, Oct 18-21, 2015)

2) 西村恭昌、第 20 回北奥羽放射線治療懇話会、特別講演、頭頸部腫瘍に対する IMRT

の現状と展望、2015 年 9 月 5 日、八幡平

3) 立花和泉、日本核医学会 PET 核医学分科会主催 PET サマーセミナー in 東京ベイ、招待講演、2015 年 9 月 5 日、東京

4) Tachibana I, Hosono M, Ishikawa K, Nakamatsu K, Yokokawa M, Matsuura T, Tatebe H, Inada M, Fukuda K, Kanamori S, Nishimura Y. Tumor hypoxia imaging with ¹⁸F-misonidazole (F-MISO) positron emission tomography (PET) during radiation therapy (RT). Presented at the 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto, Japan, May 25-29, 2015

5) Hosono M, Tachibana I, Nishimura Y, Hanaoka K, Kanamori S, Nakamatsu K, Ishikawa K. Texture analysis of intratumoral hypoxia on FMISO PET/CT in radiation therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 41(Supplement 2), suppl.: S248, 2014. (Presented at the Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine, Gothenburg, Sweden, Oct 18-22, 2014)

6) Ishikawa K, Tatebe H, Matsuura T, Tachibana I, Yokokawa M, Nakamatsu K, Kanamori S, Nishimura Y. Clinical results of definitive chemoradiation therapy for T4 esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 90 (15), suppl.: S345, 2014. (Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, USA, Sept 14-17, 2014)

7) Matsumoto K, Okumura M, Asai Y, Shimomura K, Tamura M, Nishimura Y.

Statistical process control for EPID dosimetry in the quality assurance of IMRT.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 90 (15), suppl.: S867, 2014. (Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, USA, Sept 14-17, 2014)

8) Hosono M, Tachibana I, Nishimura Y, Hanaoka K, Kanamori S, Nakamatsu K, Shibata T, Ishikawa K, Tamura M.

Heterogeneity of intratumoral hypoxia on FMISO PET/CT in association with local control in radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 90 (15), suppl.: S792, 2014. (Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, USA, Sept 14-17, 2014)

9) Nakamatsu K, Nishimura Y, Tachibana I. High-dose intensity modulated radiation therapy (IMRT) using a simultaneous integrated boost (SIB) method combined with temozolomide (TMZ) for malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 87 (25), suppl.: S249, 2013. (Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Atlanta, USA, Sept 22-25, 2013)

10) Nakamatsu K, Nishimura Y, Yokokawa M, Nishikawa T, Ishikawa K, Tamura M, Shibata T. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for high-risk prostate cancer: effects of total dose on PSA failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 87 (25), suppl.: S359-360, 2013.

(Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Atlanta, USA, Sept 22-25, 2013)

11) Matsuura T, Ishikawa K, Tachibana I,

Yokokawa M, Nishimura Y. Clinical outcomes of IMRT planned with or without PET/CT simulation for patients with pharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 87 (25), suppl.: S447-448, 2013. (Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Atlanta, USA, Sept 22-25, 2013)

〔図書〕(計 1 件)

1) *Intensity Modulated Radiation Therapy; Clinical Evidence and Techniques* Eds. Nishimura Y, Komaki R, Springer Japan, 2015, 473 ページ

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

なし

取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等 なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

西村 恭昌 (NISHIMURA, Yasumasa)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号 : 00218207

(2)研究分担者

立花 和泉 (TACHIBANA, Izumi)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号 : 00510984

石川 一樹 (ISHIKAWA Kazuki)

近畿大学・医学部・助教)

研究者番号 : 10511016

(3)連携研究者

細野 眞 (HOSONO, Makoto)

近畿大学・医学部附属病院・教授

研究者番号 : 00281303