



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                       |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 肺がん症例における18F-FDG-PETのmetabolic tumor volume (MTV) とtotal lesion glycolysis (TLG)の再現性と時間変化の検証を目的とした後向き研究 [論文内容及び審査の要旨] |
| Author(s)           | 北尾, 友香                                                                                                                |
| Description         | 配架番号 : 2380                                                                                                           |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                 |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                                |
| Dissertation Number | 甲第13001号                                                                                                              |
| Issue Date          | 2018-03-22                                                                                                            |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/70279">https://hdl.handle.net/2115/70279</a>                                     |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>   |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                       |
| File Information    | Tomoka_Kitao_review.pdf, 審査の要旨                                                                                        |



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名 北 尾 友 香

|       |    |    |         |
|-------|----|----|---------|
|       | 主査 | 教授 | 白 土 博 樹 |
| 審査担当者 | 副査 | 教授 | 西 村 正 治 |
|       | 副査 | 教授 | 秋 田 弘 俊 |
|       | 副査 | 教授 | 松 野 吉 宏 |

### 学 位 論 文 題 名

肺がん症例における  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET の metabolic tumor volume (MTV) と total lesion glycolysis (TLG)の再現性と時間変化の検証を目的とした後向き研究  
(Studies on reproducibility and uptake time influence of metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) on  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET in lung cancer)

本研究は、肺癌症例の多時相 FDG-PET 画像を用いて、腫瘍の MTV と TLG の同一画像からの測定時における再現性と、撮像タイミングによる数値変動の特性を検証することを目的とし行われた。

審査にあたり、副査・西村教授より、様々な指標が存在するなかで、どの指標が最も生物学的な癌の特性と関連し、医師はどの指標を用いていくべきかという観点から、今後の課題は何かという質問があった。申請者は、SUVmax は欠点もあるが再現性は非常によく数値の大小がはっきりするという利点がある。MTV は腫瘍全体を囲む指標であるため、数値が平均化されてしまう怖れもある。そのため、腫瘍の種類や性質によって、どの指標が優れているかは異なる可能性があり、病理指標等と比較して優れた指標を模索するとしても、より細かな部分での比較が必要ではないかと考えていると回答した。この回答に対し、様々な種類の腫瘍で SUVmax や MTV、TLG 同士の相関を調べ分類することにより、腫瘍内の不均一性が非常に高い腫瘍を見分けることができ、どの指標が最も優れているというわけではなく、組み合わせることが有用なのではないか、という指摘があった。

次に、副査・秋田教授より、用いた症例の蓄積方法に関する質問があった。申請者は、後方視的・単施設研究で、当該施設に PET 装置が導入された時点から、治療前に FDG-PET が行われた肺癌患者 50 症例が蓄積されるまでとし、考えられるバイアスはその後治療が行われると仮定される患者に対し検査が行われていることであるだろうと回答した。そして、この研究の最終目的は何で、どの指標が適していると考えているのかという質問があり、申請者は、腫瘍領域抽出法は非常に多くの種類が存在し、研究者達がそれぞれ好みに応じて使用されているため、予後予測や治療効果判定等に最も適した領域抽出法を導き出すことを目的としており、撮像タイミングによる数値変化の少ない MTV<sub>2.0</sub> と MTV<sub>2.5</sub> が現状では信頼できると考えていると回答した。標準化等の有無についての質問に対しては、ヨーロッパのガイドラインでは Fixed % SUVmax threshold method が推奨されているが、ファントム実験に基づいており臨床データに即していないのではと考えていると回答した。

そして、副査・松野教授から、MTV や TLG は腫瘍全体を表わした特徴量であるが、肺癌の中でも腫瘍内不均一性が強い肺腺癌では、細胞増殖能を示す Ki-67 等は採取部位によ

り異なり、腫瘍サイズからも強い影響を受けると考えられるが、今後どのような検討が必要であると考えているかという質問があり、申請者は、本研究における PET 装置は分解能が高くなく、細かな不均一は画像化できないと考えられ、最新装置での検討も必要であると考えたと回答した。この回答に対し、扁平上皮癌や腺癌など組織型によって MTV や TLG に違いが見られるかもしれない、と指摘があった。また、異なる装置における再現性に関する質問があり、申請者はこれらの指標は装置により変化し、多施設研究を行う際には **harmonization** という施設間補正が行われると回答した。また、検者内再現性について 1 ヶ月の間隔は前回を覚えているため不十分かもしれない、と指摘があった。

最後に主査・白土教授より、再現性が低下した MTV と TLG の原因は何かと質問があり、申請者は、大まかに設定した ROI に含まれる比較的 SUV の高い正常組織の割合により誤差が生じると回答した。その回答に対し、完全一致した **Adaptive region-growing method** は、誤って正常組織が含まれる割合が少ないのかどうかと質問し、それに対しては、一致度は非常に優れているが、背景よりも少しでも SUV が高い部分を抽出し、そこに正常組織が含まれていないという証明は出来ていない、と回答した。さらに、再現性が非常によい **Adaptive region-growing method** は今後高い貢献度を示すのではないかという質問に対しては、この手法は実サイズよりも少し大きな **volume** を抽出し、それに対して適切な補正方法がまだ開発されていないため、まだ工夫を要すると回答した。その回答に対し、測定誤差がなく非常に **impressive** な手法であるため、技術的な観点からさらに考察してはどうかと指摘があった。また、早期像と後期像の活用法に関する質問があり、申請者は、過去には SUV の増加率から良悪性の判別に有用と報告があったが、その後活動性の炎症でも同様の傾向が見られると報告があり、現在は腸管への生理的集積と病変部の判別に用いられる、と回答した。

この論文は、従来からの指標に加え、画像診断上の様々な特徴量の中から生物学的な不均一を表わすパラメータとしてどのように用いたら良いかと試行錯誤するなかでの大事な過程のひとつであり、今後、予後予測等の臨床的有用性を導き出すことが期待される。

審査員一同は、これらの研究成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位の状態なども併せ、申請者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。