



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	脳腫瘍における血流・血管透過性および糖代謝データを用いた低酸素領域の評価と予測 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	清水, 幸衣
Description	配架番号 : 2535
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14070号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77940
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yukie_Shimizu_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 清 水 幸 衣

学 位 論 文 題 名

脳腫瘍における血流・血管透過性および糖代謝データを用いた低酸素領域の評価と予測
(Evaluation and Prediction of Hypoxia in Brain Tumors Using Data of Blood Flow,
Vascular Permeability, and Glycometabolism)

【背景と目的】腫瘍における低酸素状態は、腫瘍細胞の増殖や生存と関連性があると報告され、組織学的悪性度や治療抵抗性に関与し予後不良因子となる。低酸素状態に置かれた腫瘍細胞では、低酸素状態に適応し生存するため血管や糖代謝に関する遺伝子の転写が促進される。現在のところ腫瘍の低酸素を評価する画像検査として最も信頼性があるのは ^{18}F -fluoromisonidazole(FMISO)-PET と考えられており、これまでに神経膠腫のみならず様々な腫瘍の評価に用いられてきた。しかし、FMISO-PET を施行可能な施設は限定されており、薬剤投与後に数時間の待機時間が必要であるため、検査に長時間を要するというデメリットがある。これに対し、MRI は多くの施設で施行可能で、被曝がなく検査に要する時間が PET と比べ短い。更に、近年の MRI 機器や撮像技術の発達により、形態のみならず血流や血管透過性といった情報を得ることが可能となった。

膠芽腫における FMISO 集積や血流・血管透過性に関して過去にいくつかの報告があるが、低酸素と血管透過性の直接の関連性については調べられていない。本研究では、低酸素と血流・血管透過性のパラメーターの関連について解析し、脳腫瘍における FMISO 陽性率をこれらのパラメーターおよび糖代謝データを用いて予測する多変量モデルを作成することを目的とした。

【対象と方法】2015 年 5 月から 2016 年 6 月の期間で、当院にて脳腫瘍の精査のため FMISO-PET、FDG-PET、MRI を全て撮像された患者が対象者として登録された。MRI 撮像は、北海道大学病院に設置されている 3T-MR 撮像装置(Trillium Oval, Hitachi,Ltd., Tokyo, Japan)を用いて行い、コイルは 15-channel head coil を使用した。MRI は全例で dynamic contrast enhancement (DCE) MRI、arterial spin labeling (ASL)、fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)、造影後 T1 強調画像を撮像した。全症例において ^{18}F -fluorodeoxyglucose(FDG)-PET、FMISO-PET、MRI の全検査は 10 日以内に行われた。

DCE により得た画像データは、Olea Sphere version 2.3(Olea Medical, La Ciotat, France)を用いて血管透過性の解析を行い、 $K_{\text{trans}} \cdot V_p$ マップを得た。SPM12 ソフトウェアを用いて、FLAIR、ASL、 K_{trans} 、 V_p 、FDG-PET、FMISO-PET 画像の位置合わせを行った。位置合わせ後の FLAIR 像、ASL、FDG-PET、FMISO-PET の画像データを PET research Assistance(PRA)ソフトウェアに取り込み、各々の基準値を算出した。

第1章では、未治療の高悪性度神経膠腫7例を対象とし、腫瘍を FMISO/FDG の陽性・陰性により4領域に分類し、各々の領域について V_p 、 K_{trans} 、ASL の平均値を算出し比較した。第2章では第1章の対象症例を含む15例を対象とし、FDG/ASL/ K_{trans} / V_p のボクセル値を用いて、JMP ソフトウェア(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)による多変量ロジスティック回帰分析を行い、FMISO 陽性を予測するモデル式を作成した。同様の方法で、MRI パラメーター (ASL/ K_{trans} / V_p) のみ用いた多変量ロジスティック回帰分析モデル式も作成した。15例の全ボクセルデータを用いたROC 解析およびFMISO 陽性を示した11例で交差検証を行い、FDG/ASL/ K_{trans} / V_p による単変量解析と多変量モデルの比較を行った。

【結果】第1章では、FMISO/FDG 両方の集積が陽性である領域は、 V_p 、 K_{trans} 、ASL の平均値はいずれも他の領域と比べ高い傾向を示し、(FMISO+/FDG+)領域対(FMISO-/FDG+)領域、(FMISO+/FDG+)領域対(FMISO-/FDG-)領域の比較において前者が有意に高値であった。

第2章では、15例の全ボクセルを用いた解析では、ROC-AUC 平均値はFDGを含む多変量予測モデルで最も高かった(0.892)。FMISO 集積陽性領域を認めた11例における交差検証でも、ROC-AUC 平均値はFDGを含む多変量予測モデルで最も高く(0.857)、ASLによる単変量モデル(0.738 ± 0.200 , $p = 0.0189$)および V_p による単変量モデル(0.703 ± 0.268 , $p = 0.037$)と比べ有意に高値であった。FDGを含まない多変量モデルはFDGを含む多変量予測モデルに次いで高値を示したが、単変量解析との間に有意差は見られなかった。ASL、 K_{trans} 、 V_p による単変量モデルでは外れ値が見られたが、2つの多変量予測モデルおよびFDGによる単変量モデルでは外れ値は見られなかった。

【考察】第1章で、FMISO/FDG両方が陽性を示す領域は、腫瘍内の低酸素かつ糖代謝が亢進している領域で、悪性度や活動性の高い腫瘍細胞が存在すると推測される。血管新生が促進され、血管体積や血流が増加していると考えられ、 V_p およびASL高値に反映されていると考えられた。更に、腫瘍による血液脳関門の破綻や腫瘍血管の異常な構築により、血管透過性が亢進しているために K_{trans} が上昇したと推測された。3つのパラメーターはいずれも、(FMISO+/FDG+)領域対(FMISO-/FDG+)領域の比較において前者が有意に高値を示した。この結果から、MRIで評価可能な V_p / K_{trans} /ASLの高値はFMISO集積陽性と関連しており、これらのパラメーターを用いてFMISO陽性を予測可能であるという仮説を立てた。

第2章で、MRIデータとFDGデータを用いた多変量予測モデルは、一部の単変量モデルと比較して有意にROC-AUC平均値が高く、FMISO陽性を予測することが可能と考えられた。また、多変量予測モデルでは、単変量モデルで認められた外れ値が見られなかったことから、多様な性質の脳腫瘍に適用可能と考えられた。多変量予測モデル式を用いて作成したFMISO陽性予測マップでは、視覚的にFMISO-PETと概ね一致しており、低酸素領域の分布評価が可能であった。

【結論】脳腫瘍におけるFMISOの集積と血流・血管透過性パラメーターの関連が示された。MRIデータから得られた血流・血管透過性パラメーター、およびFDG-PETから得られた糖代謝データを用いて、脳腫瘍におけるFMISO集積陽性を予測する多変量ロジスティック回帰分析モデルを作成した。FMISO陽性領域の有無だけでなく、予測マップを作成することにより、腫瘍内のFMISO陽性領域の分布を予測することも可能であった。本研究の結果により、将来的にはMRIデータのみを用いて脳腫瘍の低酸素状態を評価できる可能性があり、臨床的に有用と考えられる。