



Title	甲状腺分化癌に対する放射性ヨード内用療法前のFDG-PET/CTの予後予測能に関する検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	内山, 裕子
Description	配架番号 : 2856
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15922号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92209
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	UCHIYAMA_Yuko_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 内山 裕子

学位論文題名

甲状腺分化癌に対する放射性ヨード内用療法前の FDG-PET/CT の予後予測能に関する検討
(Studies on Prognostic Prediction Ability of FDG-PET/CT Prior to Radioactive Iodine Therapy for
Differentiated Thyroid Cancer)

【背景と目的】

甲状腺分化癌は内分泌系の悪性腫瘍の中では頻度の高い疾患であり、10年生存率85-90%と生命予後の良い悪性腫瘍である。甲状腺癌の発生率は年々増加傾向にあるが、特別な放射線管理が必要となる放射性ヨード(RAI)内用療法が実施可能な病床は限られており、日本国内では実際に病床が足りていない現状がある。甲状腺癌に関する過去の研究では初発時の年齢や腫瘍サイズなどの予後予測因子が示されているが、それらの因子が同等でも治療への反応性や治療後の予後が大きく異なる症例にしばしば遭遇する。放射性ヨード内用療法は、重篤な副作用を起こすことがほとんどなく安全で侵襲が少ない治療であるが、その反面治療効果が表れるのが緩徐で、また甲状腺全摘後であることを大前提として、ヨード制限や甲状腺ホルモン補充の中止等の治療前処置にも一定の期間が必要な治療である。以前は転移を有する甲状腺分化癌に対して他の治療選択肢は限られていたが、近年甲状腺分化癌に対して有効な分子標的薬が保険適応となり治療戦略の選択の幅が広がった。そのため放射性ヨード内用療法前に症例ごとに数年後の予後を推定することで患者を層別化し、放射性ヨード内用療法を行うことが最善の選択であるかどうかを評価することは非常に重要であると考えられる。

陽電子放出核種の¹⁸Fで標識した放射性医薬品であるフルオロデオキシグルコース(FDG)を用いた陽電子断層撮影(PET)は、種々の悪性腫瘍の病期診断や転移検索に有用であり、悪性疾患全般に広く行われている診療放射線検査である。FDGは悪性度が強く増殖能の高い病変ほど高集積を示す傾向があり、甲状腺分化癌についても同様の傾向がみられる。著者の属する研究グループではこれまでにFDG集積を示す転移病変を有する患者群は予後不良であると報告してきたが、その集積の程度と予後についての検討は今後の課題として残されていた。またPET検査で集積を示す腫瘍量の評価に用いられる指標としてMTV (metabolic tumor volume: FDGが一定以上の集積を示す病変の体積の総和)やTLG (total lesion glycolysis: SUVとMTVの積算値の総和)がある。MTVと甲状腺分化癌の予後との相関については過去に複数の報告があるが、原発巣のみの評価や、転移臓器を考慮しない全身のMTVに関するみの評価であった。実際の臨床では、甲状腺分化癌に関していえば、頸部リンパ節転移だけの症例と肺転移や骨転移などの遠隔転移がある症例とでは経過が異なることが分かっている。そのため転移臓器毎にMTVを分けて測定し、臓器毎の重みづけを行うことで、さらにMTVの予後予測能が改善するのではないかと考えられた。

今研究では、生命予後が悪いとされるFDG陽性の転移病変を有する患者群において、FDGの集積の強さやFDGが集積を示す転移の腫瘍量は予後因子となるのか、また転移臓器毎にFDGの集積を評価することで予後予測能が向上するかどうかを検討することを目的とした。

【対象と方法】

対象は初回のヨード治療を行う前に FDG-PET 検査もしくは FDG-PET/CT 検査を受けた患者のうち、転移病変に FDG が集積を示したものとし、全生存(OS)をエンドポイントとして解析を行った。FDG-PET の指標としては、最初に第 1 章では測定が簡便で一般的に広く用いられている SUVmax (関心領域内の standardized uptake value の最大値)を用いて解析した。続いて第 2 章では、PET 検査の指標として MTV を用い、まず転移臓器毎に MTV を測定した。臓器毎の重みづけ補正にはいろいろな方法が考えられるが、臓器毎 MTV の Cox 回帰解析によって得られた係数と臓器毎 MTV との積算和を補正総 MTV(aMTV)とすることとした。得られた aMTV と従来の総 MTV(cMTV) との予後予測能を比較検討した。

【結果】

第 1 章では Kaplan-Meier 法による解析の結果、男性 ($p=0.0364$)、45 歳以上 ($p=0.0023$)、SUVmax が 4.0 以上 ($p<0.0001$)、遠隔転移あり ($p<0.0001$) の患者の予後は、統計的に有意に不良であった。多変量解析の結果では、SUVmax ($p=0.0011$)、年齢 ($p<0.0001$)、および転移部位 ($p=0.0002$) が独立した予後因子であることが明らかになった。

第 2 章では臓器別に測定した MTV に関する単変量解析の結果、すべての転移部位に関して全生存との相関があった。検証グループを用いたモデル評価では、aMTV は cMTV(0.7218)よりも c-index(0.7676)が高く、OS の有意な予後因子であった。

【考察】

今研究では甲状腺分化癌術後の転移巣への FDG 集積が強い症例ほど予後が悪いことが分かった。また FDG が集積する転移腫瘍量が多いほど予後が悪く、腫瘍量を評価する際には転移臓器を加味するとより予後予測能が改善することも分かった。これは甲状腺分化癌における FDG の高集積は脱分化傾向すなわち悪性度の高さを反映すること、頸部リンパ節転移よりも肺・骨転移などの遠隔転移があると予後が悪いことといった過去の論文での報告と矛盾しない結果であった。臓器別 MTV の補正方法に関しては今回行った統計解析方法が最適であるとするものではない。今回の研究は単施設で行ったものであり、また甲状腺分化癌が非常に生命予後の良い悪性腫瘍であるため全症例数に対してのイベント数(死亡数)が少なかった。今後多施設でのより大きな症例群での検討が望まれる。さらにより簡便な MTV の測定方法を構築することで、実臨床への導入が容易になり、甲状腺分化癌患者ごとの治療戦略を計画するうえで有用になると思われた。

【結論】

甲状腺分化癌は生命予後の良い癌ではあるが、RAI 治療前に適切に FDG-PET 検査を行うことで、予後不良の症例を特定でき、経過観察の間隔や RAI 治療以外のアグレッシブな治療への切り替えを検討するための指標となると考えられた。その際には転移臓器毎の評価を行うことが望ましく、その方法についてはまだ改善の余地が残されている。