

論文内容の要旨

Increase in 18F-FDG accumulation in gingival cancer with bone resorption compared with 18F-choline
顎骨浸潤を伴う歯肉癌に対する 18F-choline と比較した 18F-FDG 集積
(岩手医科大学歯学雑誌 第 41 巻第 2-3 合併号、平成 29 年 1 月掲載予定)

さいとう けいすけ
齋藤 圭輔

I. 研究目的

悪性腫瘍の画像診断として、PET (positron emission tomography)は新しい画像診断法として重要な役割を担っている。一般に PET では、glucose analogue である 18F-FDG (18F-fluorodeoxyglucose) を体内に投与し、画像化させる。しかしながら 18F-FDG は、糖尿病患者で取り込みが低下することや、腎臓・膀胱・大脳への生理的な集積や炎症巣への集積が正診率を下げるなど、その短所も明らかになっている。一方、18F で標識した Choline は、18F-FDG と同等の集積を示すほか、投与後 5 分からスキャンが可能になり患者の時間的な負担の軽減が図られ、将来的に 18F-FDG に替わる PET 用放射性医薬品となる可能性が示されている。一般に PET 用放射性医薬品 (RI) の集積量は、画像から得られる単位組織重量あたりの RI 集積量を体重と RI 投与量で標準化した SUV (Standardized Uptake Value)で表される。PET の画像診断では、RI 集積部位のほかに SUV も重要情報となっている。特に口腔領域では 18F-FDG の SUV が 10 を越すと生存率が極端に低下するとされ、SUV が予後因子になっていることが報告されている。筆者らは、頭頸部癌の中で最も発生頻度の高い口腔癌のうち、下顎歯肉癌に対する 18F-FDG 集積が、舌や口腔底の癌より高いことをしばしば経験する。本研究では、症例数の多い舌癌と下顎歯肉癌に着目し、下顎骨への癌浸潤の有無により 18F-FDG 集積がどのように変化するのか、18F-Choline にもこのような集積特性があるのかを検討し、口腔癌に対する 18F-FDG 集積の特徴を明らかにすることを目的とした。

II. 研究方法

歯肉癌 57 例 (顎骨浸潤あり:42 例、顎骨浸潤なし:15 例)、舌癌 34 例を対象とした。症例は全て組織学的に扁平上皮癌とした。PET 装置は full width at half maximum (FWHM)が 6mm である Head Tome IV (Shimadzu, Kyoto, Japan)、あるいは SET 3000GCT/M (FWHM: 6 mm) (Shimadzu, Kyoto, Japan)を用い、以下の条件で PET/CT データを得た。: field of view 256 mm², matrix 256 x 256, pixel size 2.0 x 2.0 mm², and slice thickness 2.6 mm, Transmission scan は 68Ge ring source を用い、emission scan は 18F-FDG では投与 60 分後、18F-Choline では投与 5 分後から行った。PET データと CT データは、医用画像解析アプリケーション、Dr. View (AJS, Tokyo, Japan)を用いて解析した。PET 用放射性医薬品の集積を評価するために、PET の axial image 上で集積が最も高い領域に直径 5 mm の円形 ROI を設定し、最大の radioactivity を求めた。さらに、その activity を次式に示すように患者の体重と投与量とで標準化し、standardized uptake value (SUV)として定量的に評価した。

$$SUV = \text{Radioactivity of ROI (MBq/g)} / \text{injected radiopharmaceuticals dose (MBq/g)} / \text{patient's body weight (g)}$$

統計分析では、各群にて Kolmogorov-Smirnov test を行った。SUV の比較は、正規分布した群では t-test にて比較した。正規分布しなかった群では、2 群での比較を Mann-Whitney's U test で行い、3 群の比較では Bonferroni's correction 後に Kruskal-wallis test にて行った。全ての検定は IBM の SPSS version23 を用い

P<0.05 を有意差ありとした。

III. 研究成績

1. 舌癌と下顎歯肉癌に対する 18F-FDG 集積

18F-FDG の平均 SUV を、舌癌と歯肉癌で比較したところ、それぞれ 6.6 と 9.2 であり、歯肉癌は舌癌より高い SUV を示した。舌癌と骨浸潤を伴わない歯肉癌で比較したところ、両者に有意差は認められなかった。しかし歯肉癌において骨浸潤のある場合とない場合では、前者が 10.4、後者は 6.5 となり、骨浸潤のある歯肉癌で高い SUV を示した。歯肉癌における骨吸収を pressure type と moth-eaten type に分類し、それぞれの吸収タイプで 18F-FDG の集積量が異なるか否かを分析したが、両者の平均 SUV に有意差は認められなかった。

2. 18F-FDG と 18F-Choline 集積

舌癌に対し 18F-FDG と 18F-Choline の平均 SUV を比較したところ、それぞれ 6.6 と 4.8 であったが、統計学的に両者には有意差がなかった。次に 18F-Choline でも 18F-FDG と同様の所見が得られるのかを調べた。その結果、骨浸潤を伴う歯肉癌に対する 18F-FDG の平均 SUV が 10.4 に対し、18F-Choline のそれは 5.3 となり、18F-Choline の SUV 増大効果は認められなかった。

IV. 考察及び結論

18F-FDG を用いた PET では、骨浸潤を伴わない歯肉癌の平均 SUV は舌癌と差がなかったが、骨浸潤を伴う場合にはより高い SUV を示し、扁平上皮癌の SUV は顎骨浸潤の有無により大きく変動した。一方、骨浸潤様式による SUV の差は認められなかった。18F-Choline では、18F-FDG とは異なり、顎骨浸潤を伴う歯肉癌での SUV 増大効果は認められなかった。すなわち、18F-FDG の骨浸潤症例に対する高 SUV は、18F イオンそのものより、18F で標識された deoxglucose (DG) の特性によるものと推測された。18F-FDG の顎骨浸潤症例に対する高 SUV は、腫瘍細胞近傍にある fibroblast や myofibroblast, 免疫系細胞などの cancer stromal cell のみならず、骨代謝に関連する osteoblast や osteoclast、前駆破骨細胞などに集積していることが推測された。

本研究により 18F-FDG は骨浸潤のある歯肉癌に対し高い SUV を示すことが明らかになった。SUV が予後を推測する重要な因子となっているが、癌が骨浸潤しているために見かけ上、高 SUV を示している可能性があり、予後の推察には CT や MRI などによる付加的な画像診断が必要と思われる。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授	小豆嶋 正典 (口腔顎顔面再建学講座 歯科放射線学分野)
副査 教授	杉山 芳樹 (口腔顎顔面再建学講座 口腔外科学分野)
副査 教授	石崎 明 (生化学講座 細胞情報科学野)

PET (positron emission tomography) は、癌の新しい画像診断法として重要な役割を担っている。本邦における大多数の PET 検査では、癌トレーサーとして唯一保険適応になっている 18F-FDG が使われる。しかし 18F-FDG は、PET スキャンまでに投与後 60 分程度必要なことや、血糖値が高いと集積が低下すること、炎症巣へも集積するなど、その短所も報告されている。一方、論文提出者が所属する分野と東北大学とで合成装置を共同開発し得られた 18F-Choline は、18F-FDG が持つ上記の短所はない。しかも投

与後5分程度からスキャンが可能になり患者の時間的な負担軽減が図られる。PETの画像読影では、RI集積部位のほかに集積量(SUV)も重要な情報となっている。特に口腔癌では18F-FDGのSUVが10を越すと生存率が極端に低下するとされ、SUVが予後因子になっていることが報告されている。一方、臨床的に歯肉癌に対する18F-FDG集積は、他の領域の癌より高いことをしばしば経験する。本研究では、症例数の多い舌癌と歯肉癌に着目し、顎骨への癌浸潤の有無により18F-FDG集積がどのように変化するか、18F-Cholineにもこのような集積特性があるのかを検討し、口腔癌に対する18F-FDG集積の特徴を明らかにすることを目的としている。

歯肉癌57例(顎骨浸潤あり:42例、顎骨浸潤なし:15例)、舌癌34例を対象とした。症例は全て扁平上皮癌であった。PET装置はHeadTome 1V(Shimadzu, Kyoto, Japan)、あるいはSET 3000GCT/M(Shimadzu, Kyoto, Japan)を用いた。PETスキャンは18F-FDGでは投与60分後、18F-Cholineでは投与5分後から行った。PETデータとCTデータは、医用画像解析アプリケーション、Dr. View(AJS, Tokyo, Japan)を用いて解析した。

18F-FDGの平均SUVを、舌癌と歯肉癌で比較したところ、それぞれ6.6と9.2であり、歯肉癌は舌癌より高いSUVを示した。次に歯肉癌を骨浸潤の有無で分類し比較した。舌癌と骨浸潤を伴わない歯肉癌で比較したところ、両者に有意差は認められなかった。しかし骨浸潤を伴う歯肉癌では10.4となり、高いSUVを示した。すなわち、18F-FDGの平均SUVは、原発巣が同じであっても骨浸潤の有無により大きく変動する。歯肉癌における骨吸収をX線画像からpressure typeとmoth-eaten typeに分類し、それぞれの吸収タイプで18F-FDGの集積量が異なるか否かを分析したが、pressure typeとmoth-eaten typeではその平均SUVに有意差はなく、骨浸潤様式によるSUVの差は認められなかった。次に18F-Cholineでも18F-FDGと同様の所見が得られるのかを調べた。舌癌をコントロールとし、18F-FDGと18F-Cholineの平均SUVを比較したところ、両者には有意差がなかった。しかし骨浸潤を伴う歯肉癌では18F-FDGの平均SUVが10.4に対し、18F-Cholineのそれは5.3となり、18F-Cholineには、骨浸潤を伴う歯肉癌でのSUV増大効果は認められなかった。

18F-FDGの骨浸潤症例に対する高SUVは、18F自体のハイドロオキシアパタイトへの結合ではなく、18Fで標識されたdeoxyglucose(DG)の特性によるものと推測された。18F-FDGの骨浸潤症例に対する高SUVは、これまで報告されている線維芽細胞や幼若肉芽細胞、免疫系細胞などの炎症に関連する細胞への集積のほか、骨代謝に関連する破骨細胞や骨芽細胞、前駆破骨細胞などに集積していることが新たに推測された。18F-FDGでのSUVが予後を推測する重要な因子となっていることは、癌が骨浸潤しているため見かけ上、高SUVを示している可能性が示された。本研究は、PETを読影する上での基礎的裏付けを与えている点で臨床的意義が大きく、学位論文に値するものと評価した。

試験・試問結果の要旨

本論文の要旨について、審査委員からのいくつかの試問に対し以下の回答を得た。

問：18F-FDG PETでは、RIを投与後2時間あるいは3時間後のPETスキャンは可能か。

答：18Fの半減期は110分であり、長時間経過後の検査は可能である。実際、SUVのtime courseから癌と炎症とを鑑別できるという報告もある。しかし、長時間の検査は患者の負担になることから、多くのPET施設では1時間後でのスキャンを行っている。

問：生存率の推定において、SUVのcut-off値を10としているが、それを例えば7にした場合はどうか。

答：SUV 7をcut-off値にしている報告もあるが、やはりSUVが高いほど5年生存率が低下している。

問：骨浸潤様式を画像所見からpressure typeとmoth-eaten typeに分類しているが、それらの因子は予後に関係しているのか。両者にSUVの相違がないのはどのように考えているのか。

答：一般には moth-eaten type での予後が悪い。病理標本を見ていないのでわからないが、moth-eaten type のほかに pressure type でも骨代謝に関連する細胞が多いために SUV に相違がないと考えている。

問：臨床への応用、特に癌組織に対する 18F-FDG 集積は、その 1/4 は炎症に関連する細胞に集積していることをふまえ、高 SUV はどのような意義を持っているか。

答：初診時に、18F-FDG の SUV が高いということは炎症が強いことも考えられるので、状況によっては最初に消炎をしっかりしなければならない。一方、癌細胞の細胞数が多いとか癌細胞密度が高いといった因子も考えられる。

その他のコメント：

他にプレゼンテーション用スライドに対し、各モダリティの例として用いた症例や、単語の統一を図った方が良いというコメントがあった。

本研究は、骨浸潤の有無による 18F-FDG SUV のデータや、18F-Choline との比較データなどが明瞭であり、成績から導き出される結論に妥当性を有していた。審査委員からの質問に対しても明瞭な回答が得られた。本論文は PET を読影する上での基礎的裏付けを与えている点で臨床的意義が大きく、学位論文に値するものと評価した。

参考論文

1. 頭部用コーンビーム CT 「3D Accuitomo F17 岩手医科大学歯学雑誌 平成 22 年 12 月
®」の顎関節構造描出における有用性 第 35 巻 3 号
(東海林 理 他 6 名と共著) 127 頁～134 頁
2. 下顎骨に転移した頭蓋原発 Ewing 肉腫の 1 例 歯科放射線 平成 27 年 2 月
(東海林 理 他 11 名と共著) 第 54 巻 4 号
30 頁～35 頁