

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

熊坂創真 印

(学位論文のタイトル)

Prognostic value of metabolic tumor volume of pretreatment  $^{18}\text{F}$ -FAMT PET/CT in non-small cell lung Cancer(非小細胞肺癌に対する治療前 $^{18}\text{F}$ -FAMT PET/CT検査におけるmetabolic tumor volumeの有用性)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

## 背景

$^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG) はグルコース類似物質であり、グルコースと同様に細胞に取り込まれた後、FDG6リン酸に変化し、解糖系で代謝されずに細胞内に蓄積される。そのため、糖代謝の亢進した悪性腫瘍では、腫瘍活性に応じて集積する。従来、悪性腫瘍の活動性を評価することを目的とし、臨床現場において $^{18}\text{F}$ -FDG PETにおける $\text{SUV}_{\text{max}}$ が用いられてきた。しかしながら、 $\text{SUV}_{\text{max}}$ は腫瘍のサイズに関わらずトレーサーの最大集積値を見ているため、腫瘍全体の活動性を正確に反映しているとは言えない。一方、代謝腫瘍体積 (metabolic tumor volume; MTV) や総腫瘍代謝量 (total lesion glycolysis; TLG) の様な代謝性パラメーターは腫瘍容積を指標としており、腫瘍量とその活動性をより正確に反映していると考えられる。

L-[3- $^{18}\text{F}$ ]- $\alpha$ -methyltyrosine ( $^{18}\text{F}$ -FAMT)はL-type amino acid transporter 1 (LAT1)をターゲットとするアミノ酸PETトレーサーである。LAT1は悪性腫瘍に特異的に発現することが知られており、腫瘍の悪性度との相関も報告されている。非小細胞肺癌においても $^{18}\text{F}$ -FAMT PET検査における $\text{SUV}_{\text{max}}$ は予後との相関が報告されている。

これらの事実より我々は $^{18}\text{F}$ -FAMT PETにおいてMTVやtotal lesion retention (TLR)といった代謝性パラメーターは、より有用な予後因子であると考えた。本研究の目的は非小細胞肺癌の予後予測における $^{18}\text{F}$ -FAMT PETにおけるMTVやTLRの有用性を検討することである。

## 方法

対象となるのは2007年4月から2013年8月までに当院にて $^{18}\text{F}$ -FDG及び $^{18}\text{F}$ -FAMT PET/CTが施行された非小細胞肺癌患者112名である。いずれの患者も治療前にPET検査を行った。原発腫瘍におけるMTV, TLG, TLRそして $\text{SUV}_{\text{max}}$ を計測した。MTVは $^{18}\text{F}$ -FDGで2.5、 $^{18}\text{F}$ -FAMTで1.2をthresholdとし、それ以上集積している部位の体積をPET VCAR (Volume Computer Assisted Reading) softwareにて自動抽出した。また、同部の平均集積値である $\text{SUV}_{\text{mean}}$ にMTVを乗じたものを $^{18}\text{F}$ -FDGにおいてはTLG、 $^{18}\text{F}$ -FAMTにおいてはTLRとした。

予後の評価は、全生存率 (Overall survival; OS) とした。患者因子はMTV、TLG ( $^{18}\text{F}$ -FDG)、TLR ( $^{18}\text{F}$ -FAMT)、 $\text{SUV}_{\text{max}}$ 、TNM分類、Stage分類、年齢、性別、病理組織学的サブタイプ、治療方針 (手術可能であったか否か) とし検討した。解析にはKaplan-Meier法、Log-rank検定、多変量解

析にはCOX比例ハザードモデルを用いた。 $p$ 値は0.05未満を統計学的有意差ありと判定した。

## 結果

112例の症例内訳として、年齢は32歳から85歳（中央値69歳）で、性差は男性84例、女性28例であった。病理組織学的サブタイプは腺癌が72例（64.3%）、扁平上皮癌が28例（25.0%）、その他が12例（10.7%）であった。Stage分類はIが16例、IIが1例、IIIが47例、IVが48例であった。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET検査と $^{18}\text{F}$ -FAMT PET検査の間隔は1から32日（中央値3日）で、70例が $^{18}\text{F}$ -FDG PET検査を先に実施し、42例が $^{18}\text{F}$ -FAMT PET検査を先に実施していた。SUV<sub>max</sub>、MTV、TLR (TLG) の中央値はそれぞれ2.0、7.0cm<sup>3</sup>、10.7 ( $^{18}\text{F}$ -FAMT) と 9.7、25.9cm<sup>3</sup>、127.0 ( $^{18}\text{F}$ -FDG) であった。観察期間の中央値は575.5日で、55例（49%）が経過観察終了時に生存していた。

予後についての単変量解析では、MTV ( $^{18}\text{F}$ -FDGと $^{18}\text{F}$ -FAMT)、TLG ( $^{18}\text{F}$ -FDG)、TLR ( $^{18}\text{F}$ -FAMT)、SUV<sub>max</sub> ( $^{18}\text{F}$ -FDGと $^{18}\text{F}$ -FAMT)、TNM分類、Stage分類、治療方針が有意な因子であった。さらに多変量解析ではMTV ( $^{18}\text{F}$ -FAMT) (hazard ratio [HR], 2.88; CI, 1.63-5.09,  $p < 0.01$ ) とStage分類 (HR, 5.36; CI, 1.88-15.34,  $p < 0.01$ ) が独立した因子であった。

## 考察

近年、従来のSUV<sub>max</sub>という半定量的評価に加え、MTVやTLGなどを用いた予後予測に関する検討が行われ、その有用性が報告されている。 $^{18}\text{F}$ -FAMTはLAT1をターゲットとするPETトレーサーであり、 $^{18}\text{F}$ -FDGと比して悪性腫瘍特異性が高いとされている。本研究においても $^{18}\text{F}$ -FDG集積の強い症例は $^{18}\text{F}$ -FAMT集積も強い傾向にあったが、 $^{18}\text{F}$ -FDG集積高値であっても $^{18}\text{F}$ -FAMT集積のほとんど見られない症例もあり、 $^{18}\text{F}$ -FAMTの悪性度に対する特異性の高さが伺えた。

本研究の結果は、 $^{18}\text{F}$ -FAMT PETにおけるMTVは、 $^{18}\text{F}$ -FDG PETにおけるMTVよりもさらに有用な予後因子である可能性を示唆している。過去十数年間に様々な腫瘍において $^{18}\text{F}$ -FDG PETにおけるMTVやTLGの検討が行われており、治療効果判定や予後因子としての有用性が示されている。しかしながら $^{18}\text{F}$ -FDGには生理的集積や炎症に伴う集積亢進といった固有の弱点があり、それにより腫瘍境界の評価が困難な場合があり、正確なMTV計測も困難となる。 $^{18}\text{F}$ -FAMTは炎症性病変に対する集積が低く、肺癌に伴う閉塞性肺炎などによるMTVへの影響が少ないと考えられる。

本研究では $^{18}\text{F}$ -FAMT PETにおけるMTVが独立した予後因子であったのに対し、TLRは有意な因子ではなかった。 $^{18}\text{F}$ -FAMTは $^{18}\text{F}$ -FDGに比して集積が弱い傾向にあり、SUV<sub>mean</sub>も低く計測される。これによりSUV<sub>mean</sub>にMTVを乗じて算出するTLRは腫瘍体積を過小評価する結果になったと考察される。

## 結語

$^{18}\text{F}$ -FAMT PETにおけるMTVは、非小細胞肺癌患者の予後予測に有用である。