

¹⁵O-water PET を用いた悪性腫瘍の血流評価

大阪大学大学院医学系研究科 放射線統合医学講座 (核医学)

片山 大輔

1. 緒言

悪性腫瘍に対する化学療法は、従来の殺細胞性抗癌薬に加えて近年分子標的治療薬の登場により多様化している。劇的な治療効果が得られる症例も増えている反面、その高額な薬価が社会問題となっている。それぞれの患者ごとに適切な治療薬の選択を行うことは患者自身にとって重要であり、医療経済の観点からも大切なことである。このため化学療法の治療効果を早期に判定出来ることが望ましい。

腫瘍血流は化学療法において抗癌剤の腫瘍組織への移行性を左右する一つの大きな要素であり、治療効果の予測因子としての可能性を有している。腫瘍血流に影響する因子として **Vascular endothelial growth factor (VEGF)** による血管新生が重要である。VEGF の過剰発現は、非小細胞肺癌を含む様々な癌で観察されている。VEGF に対するモノクローナル抗体として、ベバシズマブ (商品名: アバスタチン) がある。本薬剤は、VEGF の働きを阻害することにより、細胞増殖、血管新生、血管透過性亢進、腫瘍の転移を抑制する分子標的剤のひとつである。細胞毒性化学療法へのベバシズマブの追加は、全生存期間および無増悪期間を改善し、非小細胞肺癌の標準治療として受け入れられている¹⁾。しかしながら、ベバシズマブと細胞毒性化学療法との併用が癌患者の生存期間を改善するメカニズムは不明である。

¹⁵O-water PET は血流評価を最も定量的に行うことの出来る方法である。被験者に静脈注射される ¹⁵O-water は化学的に自然界に存在する水と同等であり、薬剤添加物も存在しないため、投与によるアレルギー反応などの合併症は生じない。¹⁵O-water PET を用いた腫瘍血流の定量評価については van der Veldt らが方法論を確立している²⁾。¹⁵O-water PET では、腫瘍の 1 cm³ あたりの血流 (mL/min) を測定することが可能である。治療効果の評価には RECIST が広く用いられているが、これは形態学的サイズの縮小率を基準としているため、新規の分子標的がん治療の治療成績予測には適していない場合が多い³⁾。PET は腫瘍の代謝活動を可視化することができるため、化学療法後の治療効果をよりの確に評価することが出来る。ベバシズマブの治療効果を評価する際には、CT サイズの変化よりも腫瘍の血流の変化を評価することで、より正確に治療効果を判定できるのではないかと仮説を立てた。

今回の研究の目的は、化学療法を受けた非小細胞肺癌患者を対象に、¹⁵O-water PET を

用いて化学療法前後の腫瘍血流を評価し、腫瘍血流の変化と腫瘍進行までの時間にベバシズマブが及ぼす影響を検討することである。

2.方法

初回の化学療法を予定していた IV 期非小細胞肺癌の患者 12 名を対象とした。対象者は男性 8 名、女性 4 名で、平均年齢は 60 歳 (42~73 歳) であった。10 人の患者は腺癌、1 人の患者は多形癌、1 人の患者は未分化癌であった。6 例 (男性 4 名、女性 2 名、平均年齢 = 62 ± 10 年) はベバシズマブによる化学療法を行い、残りの 6 例 (男性 4 名、女性 2 名、平均年齢 = 59 ± 11 年) はベバシズマブを使用しない化学療法を行った。ベバシズマブの投与量は体重 15 mg/kg であった。

¹⁵O-water PET は初回の化学療法投与の前と、薬剤投与後 1-2 日以内の 2 回撮像を行った。検査の具体的な手法としては PET/CT 装置 (Shimazu Eminence Sophia SET-3000GCT/X) の寝台上で被検者の静脈路を確保し、185MBq の ¹⁵O-water を静注ポンプを用いて定速で投与した。投与と同時に PET/CT 装置で 10 分間の撮像を行った。吸収補正用および位置合わせ用に低線量 CT 撮像も PET 撮像の前あるいは終了後に合わせて行った。データ収集後、CT 画像を参照として、PET 画像の腫瘍上および上行大動脈上に 3 次元関心領域 (volume of interest: VOI) を設置し、それぞれの放射能濃度を測定した。得られた腫瘍の放射能濃度変化、動脈内放射能濃度変化を元に次のコンパートメントモデルを用いて腫瘍血流灌流量を算出した。 $C_{PET}(t) = (1 - V_A - V_V) * F * C_A(t) * e^{-F/V_t * t} + V_A C_A(t) + V_V C_v(t)$ (F: 腫瘍血液灌流量、V_A: 動脈血流量、V_V: 肺動脈血流量、V_t: 腫瘍組織内の H₂¹⁵O の拡散容積あるいは分配定数、C_v(t): 右心室から肺動脈内の放射活性)。

臨床では胸部 CT は治療開始の 1 ヶ月前までと、化学療法の 2 クール後、その後は 2~4 ヶ月ごとに実施された。無増悪期間は、治療開始から局所再発または新たな転移性病変が出現するまでの時間と定義した。

3.結果

ベバシズマブによる化学療法を受けた群では、腫瘍血流が統計学的に有意に減少した (ベースライン時の平均腫瘍血流: 0.27 ± 0.14 mL/cm³/min、投与後の平均腫瘍血流: 0.18 ± 0.12 mL/cm³/min。P=0.03)。一方、ベバシズマブを投与していない患者では、投与前後の腫瘍血流に有意な変化は認められなかった (ベースライン時の平均腫瘍血流: 0.42 ± 0.42 mL/cm³/min、投与後の平均腫瘍血流: 0.40 ± 0.27 mL/cm³/min。P=0.56)。

ベバシズマブ投与群では、腫瘍血流の低下率は患者ごとに異なっていた。血流比 (治療後の腫瘍血流 / ベースライン時の腫瘍血流) と腫瘍進行までの時間との関係を調べたところ、両者の間に高い正の相関が認められ (相関係数: 0.94)、 $y = 0.2729 + 0.001616x$ の回帰式が得られた。すなわち化学療法前と化学療法後で腫瘍血流の低下が大きいほど、腫瘍再発までの期

間が短いことが明らかになった。

4.考察

本研究では、ベバシズマブと殺細胞性抗癌剤を投与した場合、ベバシズマブ投与後 1～2 日で腫瘍血流が有意に減少することが示された。しかし追跡調査の結果、この効果は急速な腫瘍の再増大と関連していることが明らかになった。一方、血流がわずかに変化しただけの患者では、長い無増悪期間が示された。¹⁵O-water PET は、非小細胞肺癌患者におけるベバシズマブ併用の化学療法の治療反応を評価するための適切かつ非侵襲的な方法であった。

Rakesh K. Jain が提唱した血管正常化理論は、この現象を説明することができる⁴⁾。腫瘍の血管新生は、創傷治癒などの生理的な血管新生とは異なり、栄養素や酸素を供給するために腫瘍が成長している間続き、異常な状態を呈する。腫瘍の血管はしばしば蛇行して乱れており、高い透過性を有しており、その結果間質圧が高くなり、血液の灌流と酸素供給が低下する。腫瘍細胞は不十分な血液供給と低酸素に適応することができるが、薬物移行が阻害され、その効果が低下する。過度の抗血管新生療法は、腫瘍血流の減少を招き、低酸素血症やアシドーシスを引き起こし、腫瘍の進行を促進させる可能性がある⁵⁾。適度の抗 VEGF 療法は「血管の正常化」により、血管壁の透過性減少、血管周皮細胞の被覆率の増加、より正常な基底膜、および結果として腫瘍の低酸素および間質液圧の減少をもたらす。その結果、細胞障害性抗がん剤の薬物送達が増進され、その結果、抗 VEGF 薬との併用化学療法は全生存期間を改善すると考えられる。本研究では、ベバシズマブ投与後の腫瘍血流量の低下は全例で認められたが、腫瘍血流量の低下が過剰な患者では短期間で腫瘍の再発が認められた。腫瘍血流の過剰な低下は血管の過剰な剪定を反映していると考えられ、腫瘍内の低酸素とアシドーシスを引き起こして治療抵抗性をもたらしていると考えられる。

Rebecca S. Heist らは、ベバシズマブ投与後の血流低下が NSCLC 患者の全生存期間短縮と関連していることを血流 CT 灌流画像を用いて明らかにしたが⁶⁾、これは我々の研究結果と一致する。Rebecca S. Heist らは、治療前とベバシズマブ投与 14 日後の腫瘍血流を評価した。本研究では、ベバシズマブ投与 1-2 日後に腫瘍灌流の評価を行ったものであり、¹⁵O-water PET を用いてベバシズマブ投与直後に化学療法の効果を予測できる可能性を示唆している。早期にベバシズマブの効果が不十分と判断することが出来れば、他の抗がん剤への切り替えを早期に検討出来る可能性がある。

5.結語

非小細胞肺癌においてベバシズマブ投与後 1～2 日以内に腫瘍血流量が減少する。腫瘍血流の減少が大きいほど、腫瘍再増大までの時間が短い。

6.文献

- 1) SANDLER, Alan, et al. Paclitaxel–carboplatin alone or with bevacizumab for non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355.24: 2542-2550.
- 2) VAN DER VELDT, Astrid AM, et al. Quantitative parametric perfusion images using 15O-labeled water and a clinical PET/CT scanner: test–retest variability in lung cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 2010, 51.11: 1684-1690.
- 3) NISHINO, Mizuki, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *American Journal of Roentgenology*, 2012, 198.4: 737-745.
- 4) JAIN, Rakesh K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*, 2005, 307.5706: 58-62.
- 5) JAIN, Rakesh K. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia. *Cancer cell*, 2014, 26.5: 605-622.
- 6) HEIST, Rebecca S., et al. Improved tumor vascularization after anti-VEGF therapy with carboplatin and nab-paclitaxel associates with survival in lung cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, 112.5: 1547-1552.