

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10444

研究課題名(和文) 18F-NaF PETによる前立腺癌骨転移の治療効果予測法の確立

研究課題名(英文) Predicting method of 18F-NaF PET for therapeutic effects on bone metastases of prostate cancer

研究代表者

北村 宜之 (Kitamura, Yoshiyuki)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：70644722

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：当院で前立腺癌骨転移に対してRa-223 RaCl<sub>2</sub>治療を施行した患者のうち、のべ10名についてNaF-PET/CTおよび骨シンチグラフィを施行した。これまでに施行された検査結果をもとに、治療前に施行したNaF PET/CTのSUVmaxとALP、PSAとの相関を検証したところ、特にALPとの相関が強い一方、PSAとの相関は弱いことがわかった。このことからNaF PET/CTのSUVmaxは転移病変の骨代謝の活発さをより鋭敏に反映している可能性があり、Ra-223 RaCl<sub>2</sub>治療において、ALPとともにNaF PET/CTも治療効果を反映する指標として有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究によってRa-223 RaCl<sub>2</sub>治療において、一般的に用いられている骨シンチグラフィに加え、NaF PET/CTも治療効果予測および治療効果判定に有用である可能性が示唆された。特にPETトレーサーは従来使用されているシンチグラフィ用のトレーサーよりも解像度が高いことから、より細かく正確な治療効果判定ができることから、Ra-223 RaCl<sub>2</sub>治療のように比較的長期に行われる核医学治療において、他の治療も含めた集学的な治療における臨機応変な対応をするにあたって重要な役割を担うと思われる。

研究成果の概要(英文)：Ten patients who received Ra-223 RaCl<sub>2</sub> treatment for prostate cancer bone metastases at our hospital were performed NaF-PET/CT and bone scintigraphy.

We tested a correlation with NaF PET/CT SUVmax and the ALP which took effect before treatment, and a correlation with NaF PET/CT SUVmax and the ALP was strong. Also we tested NaF PET/CT SUVmax and a correlation with the PSA, and NaF PET/CT SUVmax and the correlation with the PSA were weak. NaF PET/CT SUVmax seemed to have possibilities to reflect the bone metabolic vigor of the metastatic lesion more subtly, and the likelihood that NaF PET/CT was useful in for an index to reflect effect of treatment was suggested with ALP in the Ra-223 RaCl<sub>2</sub> treatment.

研究分野：核医学

キーワード：去勢抵抗性前立腺癌 前立腺癌 転移性骨腫瘍 NaF PET Ra-223 RaCl<sub>2</sub>

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

転移性骨腫瘍は骨腫瘍の中で最も頻度が高い疾患である。また、乳癌や前立腺癌などでは罹患率も高い。転移性骨腫瘍に伴う疼痛、骨折、神経圧迫などの骨関連事象 (SRE: skeletal-related events [1]) の発生は QOL (Quality of Life) の低下につながる。根治は困難な場合が多いが、ホルモン療法などの化学療法や骨転移に対する放射線治療 (外照射、ストロンチウム) の他、疼痛緩和の目的でビスホスホネートや RANKL 抑制剤といった骨吸収抑制剤など様々なものがあり、それぞれ一定の効果があるが、適切な治療を行うためには、画像診断による治療効果の予測および判定が必要不可欠である。

<sup>18</sup>F-FDG の成功による PET の普及に伴い PET/CT などの新たな措置の開発と性能向上が引き起こされた。<sup>18</sup>F-NaF (<sup>18</sup>F-fluoride) は骨代謝に特化した PET トレーサとして以前より見出されていたが [2]、装置の高性能化によって再びその有用性が注目されている。<sup>18</sup>F-NaF が血管内に投与されると、そのフッ化イオン (<sup>18</sup>F-) が骨基質の成分であるハイドロキシアパタイトの水酸基 (OH-) と交換されフルオロアパタイトとなる。この反応は骨芽細胞および破骨細胞の活動に相関するとされており、転移性骨腫瘍など骨代謝異常が生じる病態の検出、評価が可能である。<sup>18</sup>F-NaF を用いた PET/CT 検査 (以下 <sup>18</sup>F-NaF PET/CT) では、全身撮像が可能であり、骨シンチグラフィに比べ分解能が高く、撮像までの時間がトレーサ投与 30 分~1 時間後と短時間である。<sup>18</sup>F-NaF PET/CT が転移性骨腫瘍の検出能に優れていることは報告されている [3] が、予後予測や治療効果判定の評価方法は確立されておらず、その有用性についても従来手法である骨シンチグラフィと比較評価した報告はない。

[1] Ulmert D, Kaboteh R, Fox JJ, Savage C, Evans MJ, Lilja H et. al. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone Scan Index. Eur Urol. 2012 Jul;62(1):78-84.

[2] Blau M, Ganatra R, Bender MA. <sup>18</sup>F-fluoride for bone imaging. Semin Nucl Med. 1972; 2:31-37.

[3] Grant FD, Fahey FH, Packard AB, Davis RT, Alavi A, Treves ST. Skeletal PET with <sup>18</sup>F-fluoride: applying new technology to an old tracer. J Nucl Med 2008; 49: 68-78.

## 2. 研究の目的

本研究では、転移性骨腫瘍を有する患者を対象とする。転移性骨腫瘍に対する疼痛緩和治療の前後に従来検査として行われる骨シンチグラフィと <sup>18</sup>F-NaF PET/CT を施行し、それらの画像所見を元に以下の点を検証する。

1. <sup>18</sup>F-NaF PET 検査における転移性骨腫瘍の検出能
2. <sup>18</sup>F-NaF PET 検査の画像所見と転移性骨腫瘍の治療効果の関連解析
3. <sup>18</sup>F-NaF PET/CT での転移性骨腫瘍治療効果判定のための定量的指標の確立

## 3. 研究の方法

転移性骨腫瘍と診断され、治療を施行する予定の患者のうち、本研究の趣旨を説明し同意を得た患者に対して、通常検査として施行されている骨シンチグラフィに加え <sup>18</sup>F-NaF PET/CT を施行する。いずれの検査も治療前および治療開始後 3 か月~半年以内に行う。<sup>18</sup>F-NaF PET/CT の施行時期は、同意患者の状況も考慮した上で、骨シンチグラフィ施行日の前後 2 週間以内 (同日は除く) とする。

評価項目はそれぞれの検査における視覚的評価、骨シンチグラフィにおける定量評価として BSI (Bone scan index) [4]、PET/CT の定量・半定量評価として SUVmax (Maximum of Standardized Uptake Value) MTV (Metabolic Tumor Volume) [5]、TLG (Total Lesion Glycolysis) [6] を用いる。画像データとは別に、被検者データとして、年齢、身長、体重、既往歴、治療歴、血液検査データ (特に ALP など骨代謝を反映する項目) を確認する。

臨床的な治療効果評価項目として Overall Survival rate (OS)、SRE を確認する。OS、SRE と各検査項目の視覚的評価、定量・半定量評価との相関を調べる。<sup>18</sup>F-NaF PET/CT と骨シンチグラフィの間で、治療効果判定項目、臨床的な治療効果評価項目これらの相関を比較し、<sup>18</sup>F-NaF PET/CT の治療効果判定における有用性を検証した。

[4] Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. Cancer. 1997;80:2505-2509.

[5] Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging: the visual response score and the change in total lesion glycolysis. Clin Positron Imaging. 1999;2:159-171.

[6] Ibrahim A, Scher N, Williams G, et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. Clin Cancer Res. 2003;9:2394-

9.

#### 4. 研究成果

NaF の骨集積について、年齢による変化がみられることが示唆され、診断の際に有用な情報となりうる可能性があることがわかり、第 185 回放射線学会九州地方会において発表した。

NaF PET/CT の SUV は尿排泄率の影響がほとんどなく、検査結果が腎機能に影響されてない可能性があることがわかり、第 77 回日本医学放射線学会総会において発表した。

治療前に施行した NaF PET/CT の SUVmax と ALP、PSA との相関を調べたところ、特に ALP との相関が強い一方、PSA との相関関係は弱いことがわかった。このことから NaF PET/CT の SUVmax は転移病変の骨代謝の活発さをより鋭敏に反映している可能性があり、Ra-223 RaCl<sub>2</sub> 治療において、ALP とともに NaF PET/CT も治療効果を反映する指標として有用である可能性が示唆された。この内容について、第 188 回 日本核医学会九州地方会および第 66 回米国核医学会議 (Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2019 Annual Meeting) にて発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yoshiyuki Kitamura, Shingo Baba, Takuro Isoda, Ryo Somehara, Masayuki Sasaki, Hiroshi Honda
2. 発表標題 Predicting Efficacy of Radium-223 Dichloride ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) therapy in Bone-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Using F-18 Sodium Fluoride ( $^{18}\text{F-NaF}$ ) PET/CT
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging (SNMMI) 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北村宜之、馬場眞吾、磯田拓郎、染原涼、佐々木雅之、本田浩
2. 発表標題 18F NaF PET/CTを用いた去勢抵抗性前立腺癌骨転移患者に対する $^{223}\text{RaCl}_2$ 内用療法の効果予測
3. 学会等名 第188回 日本核医学会 九州地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiyuki Kitamura, Shingo Baba, Takuro Isoda, Ryo Somehara, Keiichiro Tahara, Akifumi Yamada, Masayuki Sasaki, Hiroshi Honda
2. 発表標題 Assessment of the effect of urinary excretion rate of $^{18}\text{F}$ -Sodium fluoride on the SUV of NaF PET/CT
3. 学会等名 第77回 日本放射線学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北村宜之、馬場眞吾、磯田拓郎、染原涼、佐々木雅之、本田浩
2. 発表標題 F-18 NaF PET/CTにおける加齢による正常骨集積変化の検証
3. 学会等名 第185回日本医学放射線学会九州地方会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山田 明史 (Yamada Akifumi)  (00565129)	九州大学・大学病院・学術研究員  (17102)	
研究分担者	染原 涼 (Somehara Ryo)  (00778821)	九州大学・大学病院・医員  (17102)	
研究分担者	神谷 武志 (Kamitani Takeshi)  (20419534)	九州大学・大学病院・助教  (17102)	
研究分担者	川波 哲 (Kawanami Satoshi)  (50330999)	九州大学・医学研究院・助教  (17102)	
研究分担者	馬場 真吾 (Baba Shingo)  (80380450)	九州大学・大学病院・講師  (17102)	
研究分担者	田原 圭一郎 (Tahara Keiichirou)  (80769802)	九州大学・大学病院・医員  (17102)	
研究分担者	本田 浩 (Honda Hiroshi)  (90145433)	九州大学・医学研究院・教授  (17102)	

