

令和 3 年 5 月 6 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07681

研究課題名(和文) 去勢抵抗性前立腺癌の骨転移治療における骨転移定量評価を目指す研究

研究課題名(英文) Quantitative bone evaluation to monitor in castration-resistant prostate cancer bone metastases

研究代表者

田中 賢一 (Tanaka, kenichi)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10635824

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌骨転移の検索に骨シンチグラフィと<sup>18</sup>F-NaF PETを施行し、両検査の集積を比較検討した。異常集積部位を視覚的に評価し、また半定量的指標として骨シンチグラフィでBUV、<sup>18</sup>F-NaF PETでSUVを計測した。骨転移の描出には<sup>18</sup>F-NaF PETが小さな骨転移の描出に優れた。半定量的指標のBUVはSUVと比べて低値を示したが、両者には相関が得られ( $p < 0.001$ )、SUVと同様にBUVも有用なツールである可能性が考えられた。内照射前後の骨バイオマーカー(SUVとBUVなど)評価では、治療前の骨転移量を評価することで、治療効果予測の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

骨転移を評価する核医学画像診断として骨シンチグラフィと<sup>18</sup>F-NaF PETがある。PET検査の利点は視覚的評価に加え、定量評価が行えることである。骨転移の画像バイオマーカーとして<sup>18</sup>F-NaF PETを用いたSUVがある。骨シンチグラフィによるBUVは<sup>18</sup>F-NaF PETのSUVと相関を示し、有用な画像バイオマーカーの可能性が示された。前立腺癌の骨転移量を定量評価することで、病変の活動性や治療効果の評価に有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Both bone scintigraphy and <sup>18</sup>F-NaF PET reflect osteoblastic activity, which is often increased in bone metastases of prostate cancer. Semiquantitative parameters, such as standardized uptake value (SUV), could be useful tools to evaluate biological activity at pathophysiological site. The bone uptake value (BUV), another semiquantitative index obtained from bone SPECT that indicates the degree of radioisotope accumulation, has been used to improve the diagnostic ability for detection of bone metastasis. The purpose of this study was to evaluate the usefulness of SPECT-BUV for assessment of bone metastases and to compare with PET-SUV. SPECT-BUV was significantly lower in bone metastases than PET-SUV. Significant correlation between SPECT-BUV and PET-SUV ( $P < 0.001$ ) was found. The baseline burden of metastatic disease was demonstrated to be a poor outcome. Baseline skeletal tumor burden as demonstrated on SPECT-BUV or PET-SUV may be a prognostic biomarker.

研究分野：PET

キーワード：骨転移 前立腺癌 定量評価 <sup>18</sup>F-NaF 骨シンチグラフィ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌患者は増加し、日本の男性の癌における死因の第6位となっている。最近、去勢抵抗性前立腺癌の骨転移に対し新しい内照射治療として  $^{223}\text{Ra}$  を用いた治療法が可能となった。海外第 相臨床試験 (ALSYMPCA 試験) において  $^{223}\text{Ra}$  内照射治療は全生存期間の延長効果を示したが、治療モニタリングとして評価されたバイオマーカーは LDH や ALP、PSA などの血液マーカーであった。骨代謝や骨転移そのものをターゲットとするものが求められる。

骨代謝を評価する核医学画像診断として  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride (NaF) PET と骨シンチグラフィがあり、私共はビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死評価をこれら画像診断で行っている。その結果では、ビスフォスフォネート投与期間で異常集積の範囲が異なることを明らかにした(2017年日本核医学会で発表)。前立腺癌などの骨転移評価にもこれら骨代謝画像が有用であり、私共施設では  $^{18}\text{F}$ -NaF PET と骨シンチグラフィとの比較検討を行っている。PET 検査の利点は Standardized uptake value(SUV)のような定量評価が行えることであるが、従来の骨シンチグラフィ評価では平面像での評価のため SUV は算出できない欠点があった。

固形癌の化学療法や放射線治療の経過での治療効果判定は Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) 基準に基づき、完全奏効、部分奏効、安定、進行などを客観的に判定している。一方、骨転移の定量化は難しく、RECIST 基準では原則として骨病変は測定不能病変とされている。骨シンチグラフィの定性評価として Extent of Disease があり、これは骨転移数が多いか少ないかを視覚的に判断し予後を調べたものである (Soloway MS, et al. Cancer; 61: 195-202; 1988)。

$^{18}\text{F}$ -NaF PET 検査の利点は骨シンチグラフィと比べ、定量的評価が容易に行えることである。従来の PET 評価方法として SUV があり、これは病変の集積の強さを示している。最近では体積評価が行えるように進化し、Metabolic active volume(MAV) や Total lesion activity(TLA) が算出でき、MAV は設定された閾値以上の体積、TLA は  $\text{SUV} \times \text{MAV}$  で算出でき病巣活動性を示すものである。

骨シンチグラフィを用いた骨転移の評価方法も進化し、最近では Bone scan index(BSI) や GI-Bone といった骨転移診断ソフトを用いて骨転移を画像バイオマーカーとして評価できるようになってきている。BSI は骨転移の全身の拡がりを把握するには優れており、有用な指標であるが、病巣集積の強度を反映するものでないため、骨転移の治療効果判定など集積強度変化の把握には限界がある。GI-Bone は SPECT/CT を用いた三次元評価により、PET 検査での SUV に相当する Bone uptake value(BUV)や MAV、TLA の評価が行え、 $^{18}\text{F}$ -NaF PET と類似の定量的評価が出来る可能性があり、骨シンチグラフィの活用の拡がりを期待させるものである。

画像バイオマーカーの役割として、個々の骨転移の評価と同時に全身の評価が可能なことである。例えば、SUV や MAV、TLA といった個々の病変に加えて、それらを加算した

SUV、MAV、TLA といった評価方法が行え、それぞれ全身の集積の強さ、全腫瘍体積、全腫瘍活動量を表す指標が算出できる。画像バイオマーカーに期待されることは単に骨転移の有無を判断することではなく、病変の活動性、重症度による層別化、治療効果の評価などにおいての役割である。

## 2. 研究の目的

去勢抵抗性前立腺癌骨転移の内照射治療のターゲットは骨転移である。骨転移を定量的に評価出来る画像バイオマーカーを開発し、効果予測や治療効果判定に応用し、その有用性を明らかにする。

## 3. 研究の方法

私共施設で前立腺癌骨転移の検索に骨シンチグラフィと  $^{18}\text{F}$ -NaF PET を施行し、両検査を施行した患者を対象とした。対象は前立腺癌骨転移を有する 10 症例で、骨シンチグラフィは  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 静脈注射 3.5 時間後に撮影し、平面像と SPECT を撮影し、SPECT の画像再構成は分解能補正組入 OSEM 法を用いた。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET は  $^{18}\text{F}$ -NaF を静脈注射 90 分後に撮影し、画像再構成は OSEM と PSF と TOF を用いた。評価方法は視覚的評価方法と半定量的評価方法で評価した。視覚的評価は骨シンチグラフィの平面像と SPECT 像、および  $^{18}\text{F}$ -NaF PET 像にて異常集積の有無を視覚的に判断した。半定量的評価は骨 SPECT では GI-Bone、PET は syngo via のソフトを用いて、それぞれ BUVMAX、BUVpeak、BUVmean と SUVmax、SUVpeak、SUVmean を求めた。

## 4. 研究成果

対象 10 症例で骨転移が疑われる異常は合計 47 部位みられた。

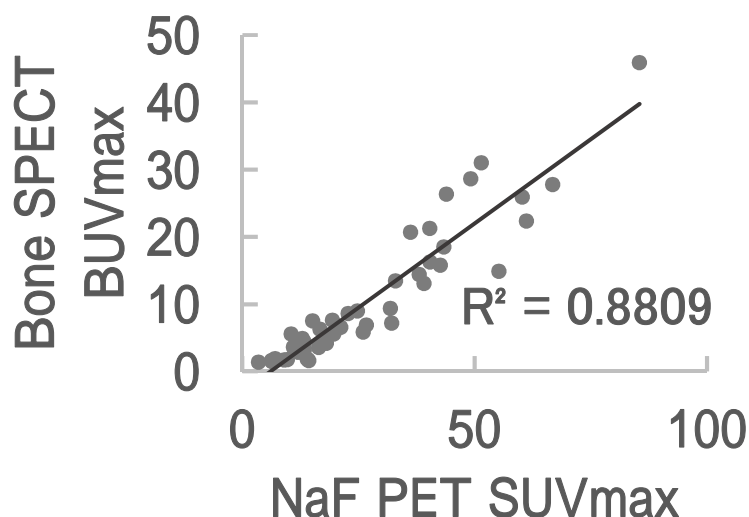
### (1) 視覚的評価

そのうち視覚的には、骨シンチグラフィ平面像で 27 部位、骨 SPECT で 28 部位、 $^{18}\text{F}$ -NaF PET で 47 部位検出できた。従って、骨転移の描出は  $^{18}\text{F}$ -NaF PET が小さな骨転移の検出に優れる結果であった。

### (2) 半定量的評価

BUV と SUV の関係では、BUVMAX は  $10.55 \pm 10.02$ 、SUVmax は  $27.12 \pm 18.79$  であり、SUVmax は BUVMAX と比べ有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。BUVpeak は  $9.16 \pm 8.83$ 、SUVpeak は  $17.68 \pm 13.54$  であり、SUVpeak は BUVpeak と比べ有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。BUVmean は  $6.25 \pm 5.90$ 、SUVmean は  $15.84 \pm 11.18$  であり、SUVmean は BUVmean と比べ有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。

BUVMAX と SUVmax の間には強い相関がみられた ( $p < 0.001$ ) (右図)。BUVpeak と SUVpeak の間に強い相関がみられた ( $p < 0.001$ )。BUVmean と SUVmean の間に強い相関がみられた ( $p < 0.001$ )。従って、骨 SPECT の半定量的評価である BUV は  $^{18}\text{F}$ -NaF PET の SUV と同様に有用である事が示された。



### (3) 去勢抵抗性前立腺癌骨転移の治療効果判定

対象 5 症例で内照射治療前後に骨シンチグラフィと  $^{18}\text{F}$ -NaF PET を行い、治療前後での骨バイオマーカー (BUV や SUV など) の変化を検討した。結果は治療前後で BUVmax や SUVmax の有意な変化を認めなかった。また、BUVmax と SUVmax も治療前後で有意な変化を認めなかった。一方、治療前の BUVmax と SUVmax が高値を示した症例は、BUVmax と SUVmax が低値を示した症例と比べ治療効果が乏しい傾向が見られたが、症例数が少なく有意差は見られなかった。症例数が少ないが、治療前の骨転移量を定量的に評価することで、治療効果予測の可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Naito Hirohito, Kato Takuma, Ishikawa Ryou, Tanaka Kenichi, Ueda Nobufumi, Matsuoka Yuki, Miyauchi Yasuyuki, Taoka Rikiya, Tsunemori Hiroyuki, Haba Reiji, Nishiyama Yoshihiro, Sugimoto Mikio, Kakehi Yoshiyuki	4. 巻 149
2. 論文標題 The Impact of Histopathological Features of Prostate Cancerous Lesions on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Findings using PI-RADS Version 2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Urology	6. 最初と最後の頁 174 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urology.2020.11.039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taoka Rikiya, Tanaka Kenichi, Sofue Tadashi, Abe Yohei, Naito Hirohito, Miyauchi Yasuyuki, Matsuoka Yuki, Tajima Motofumi, Kato Takuma, Tsunemori Hiroyuki, Ueda Nobufumi, Nishiyama Yoshihiro, Minamino Tetsuo, Sugimoto Mikio, Kakehi Yoshiyuki	4. 巻 51
2. 論文標題 Body Fat Area as a Predictive Marker of New-Onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 3281 ~ 3285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2019.08.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中賢一
2. 発表標題 前立腺癌骨転移における骨シンチグラフィとF-18 NaF PETによる比較
3. 学会等名 香川県医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中賢一
2. 発表標題 前立腺癌骨転移におけるF-18 NaF PETとBone SPECTとの比較
3. 学会等名 香川県核医学談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中賢一
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌に対するラジウム-223の初期使用経験
3. 学会等名 香川県核医学談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中賢一
2. 発表標題 前立腺癌骨転移検索にBone SPECTとF-18 NaF PETを施行した症例
3. 学会等名 日本核医学会中国・四国支部会
4. 発表年 2018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	杉元 幹史 (SUGIMOTO Mikio)  (10243768)	香川大学・医学部・教授  (16201)	
研究分担者	久富 信之 (KUDOMI Nobuyuki)  (20552045)	香川大学・医学部・准教授  (16201)	
研究分担者	山本 由佳 (YAMAMOTO Yuka)  (30335872)	香川大学・医学部・准教授  (16201)	

6. 研究組織（つづき）

	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	西山 佳宏  (NISHIYAMA Yoshihiro)  (50263900)	香川大学・医学部・教授    (16201)	
研究分担者	則兼 敬志  (NORIKANE Takashi)  (90623223)	香川大学・医学部・助教    (16201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関