

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19591421

研究課題名（和文）

肺癌におけるF-18 FLT PETを用いた分子イメージングの研究

研究課題名（英文）

Molecular imaging using F-18 FLT PET in patients with lung cancer

研究代表者

山本 由佳 (YAMAMOTO YUKA)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30335872

研究成果の概要（和文）：PET検査で汎用されているF-18 FDGは確かに癌の診断に有用であるが肺炎や肺膿瘍などの良性疾患にもF-18 FDG集積を示すなど問題点もあり、腫瘍特異的なトレーサの開発が必要である。F-18 FLTは核酸の一つであるthymidineをF-18標識した分子イメージング薬剤であり、注目されている。今回、肺癌が疑われた症例においてF-18 FLT PET検査の有用性を検討した。その結果、F-18 FLTはF-18 FDGよりも腫瘍特異的であり肺癌の診断に有用であった。また、縦隔リンパ節転移の評価においても、特異度はF-18 FDGよりも良好であり、リンパ節転移の判断に役立つと思われた。

研究成果の概要(英文):The nucleoside analogue FLT with PET has been introduced for imaging cell proliferation. The purpose of this study is to assess the clinical value of F-18 FLT PET in patients who suspected lung tumors on CT scan or chest X-ray, and to compare the uptake of F-18 FLT and F-18 FDG. Our experience demonstrates that F-18 FDG PET shows higher sensitivity than F-18 FLT PET for depiction of lung cancer, however, F-18 FLT PET shows higher specificity than F-18 FDG PET. F-18 FLT PET shows better specificity for lymph node staging than F-18 FDG PET. F-18 FLT PET is not sensitive than F-18 FDG PET for detection of distant metastasis. Follow-up F-18 FLT PET may be helpful for monitoring therapeutic assessment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：放射線医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：

F-18 FDG、F-18 FLT、PET 検査、肺癌、分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

香川大学医学部附属病院には平成 14 年から PET 装置が導入され臨床稼働し、その大半は F-18 FDG を用いた癌の検査であり、特に肺癌の診断や治療効果判定に大きく寄与している。さらに私共の施設には新たなトレーサの合成が可能な PET の多目的合成装置が設置されており、F-18 FDG 以外にアミノ酸代謝の測定が可能な C-11 methionine、酸素代謝の測定が可能な C-11 acetate、核酸代謝の測定が可能な F-18 FLT、細胞膜代謝の測定が可能な C-11 choline を合成している。

現在汎用されている F-18 FDG は確かに癌の診断に有用であるがいくつか問題点もある。まず、癌の分化度によって F-18 FDG の集積程度が異なることが知られており、例えば肺胞上皮癌や高分化型肺腺癌の様に分化度の高い肺癌では F-18 FDG の集積がみられない場合が多い。逆に炎症巣に多いマクロファージや好中球はその細胞内で糖代謝が亢進しているため、肺炎や肺膿瘍などの良性疾患でも非常に強い F-18 FDG 集積を示す事がある。このように現在 F-18 FDG PET では診断が不可能な肺癌に対する診断能の向上と、また炎症巣と癌の鑑別に有用な腫瘍特異性の高い PET 製剤の開発が急務である。

一方、F-18 FLT は核酸の 1 つである thymidine を F-18 標識したものである。F-18 FLT の細胞内挙動は thymidine kinase によって代謝され F-18 FLT-5 リン酸になり、メタボリックトラップを受けることで細胞内に蓄積される。この thymidine kinase は癌細胞に特異的で、炎症細胞には少なく肺炎など炎症疾患と肺癌との鑑別に役立つと思われる。また、thymidine kinase と予後との関係を示唆する報告もあり、化学療法や放射線治療で癌細胞の分裂能が抑制されれば治療後

の効果判定にも役立つと思われる。

2. 研究の目的

今回の研究目的は肺癌における F-18 FDG PET の問題点を分子イメージング薬剤として注目されている F-18 FLT PET を用いてその有用性を比較検討することである。

3. 研究の方法

(1) 肺腫瘍の診断能の評価

胸部単純写真や胸部 CT で肺腫瘍が疑われた患者に F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査を行う。F-18 FLT と F-18 FDG の投与量は 15 OMBq とし、F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査は 1 週間以内に行う。

評価方法は PET 検査で用いられることの多い半定量的指標である standardized uptake value (SUV) を算出する。

① 検討項目

肺腫瘍の診断能を F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査で比較する。

肺腫瘍の SUV を F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査で比較する。

(2) 肺癌の病期診断の評価

肺癌患者に F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査を行う。F-18 FLT と F-18 FDG の投与量は 15 OMBq とし、F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査は 1 週間以内に行う。

① 検討項目

肺癌のリンパ節転移の評価を F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査で比較する。

肺癌の遠隔転移の評価を F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査で比較する。

(3) F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査の肺癌の免疫病理学的な評価

肺癌患者に F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査を行う。F-18 FLT と F-18 FDG の投与量は 150 MBq とし、F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査は 1 週間以内に行う。

評価方法は PET 検査で用いられることの多い半定量的指標である standardized uptake value (SUV) を算出する。

① 検討項目

肺癌の免疫病理学的な評価としては免疫染色で分かる癌細胞分裂能の指標である Ki-67 index を算出する。

Ki-67 index と F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査を比較検討する。

4. 研究成果

(1) 肺腫瘍の診断能の評価

44 名の肺腫瘍が疑われた患者を対象にした。そのうち最終的に肺癌は 36 名、良性肺腫瘍は 18 名であった。

感度、特異度、正診率は F-18 FLT PET が 83%、83%、83% であった。F-18 FDG PET はそれぞれ、97%、50%、81% であった。特に特異度は F-18 FLT PET の結果は F-18 FDG PET の結果と比べて有意に高値を示し、F-18 FLT PET は肺腫瘍の良悪性の鑑別に有用であった。

一方、肺癌への集積程度を示す SUV は、F-18 FLT PET の結果は F-18 FDG PET の結果と比べて有意に低値を示した。

以上の結果より、F-18 FLT PET は F-18 FDG PET よりも腫瘍特異的であるが、集積程度は、F-18 FDG よりも少ないことが分かった。

(2) 肺癌の病期診断の評価

34 名の肺癌患者を対象にした。

縦隔リンパ節転移の感度、特異度、正診率は F-18 FLT PET が 57%、93%、85% であった。F-18 FDG PET はそれぞれ、57%、78%、74% であった。F-18 FLT PET と F-18 FDG PET の間に有意差は認められなかった。

遠隔転移に関しては F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 共に 2 名の遠隔転移巣を検出できたが、F-18 FLT PET は肝臓や骨に高集積を示すので、肝転移や骨転移の評価は難しかった。

(3) F-18 FLT PET と F-18 FDG PET 検査の肺癌の免疫病理学的な評価

18 名の肺癌患者を対象にした。免疫病理学的な評価は免疫染色の Ki-67 index を用いた。

F-18 FLT PET の SUV と Ki-67 index は良好な相関関係を示した ($r=0.77$)。同様に、F-18 FDG PET の SUV と Ki-67 index も良好な相関関係を示した ($r=0.81$)。F-18 FLT PET の結果と F-18 FDG PET の結果に有意差は見られなかった。この結果より、F-18 FLT 集積と

F-18 FDG 集積は共に癌の分裂能と相関があることが分かった。

今後は F-18 FLT PET が肺癌の診断のみならず、化学療法や放射線治療の効果判定にも役立つか否かを検討する予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Yamamoto Yuka、ほか 5 人 1 番目、Early assessment of therapeutic response using FDG PET in small cell lung cancer、Mol Imaging Biol、査読有、11、2009、467-472
- ② Yamamoto Yuka、ほか 6 人 1 番目、Dual time point FDG PET for evaluation of malignant pleural mesothelioma、Nucl Med Commun、査読有、30、2009、25-29
- ③ Yamamoto Yuka、ほか 8 人 1 番目、Comparison of 18F-FLT PET and 18F-FDG PET for preoperative staging in non-small cell lung cancer、Eur J Nucl Med Mol Imaging、査読有、35、2008、236-245
- ④ Yamamoto Yuka、ほか 7 人 1 番目、3'-Deoxy-3'-18F-fluorothymidine as a proliferation imaging tracer for diagnosis of lung tumors: comparison with 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose、J Comput Assist Tomogr、査読有、32、2008、432-437
- ⑤ Yamamoto Yuka、ほか 9 人 1 番目、Correlation of 18F-FLT and 18F-FDG uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer、Eur J Nucl Med Mol Imaging、査読有、34、2007、1610-1616

[学会発表] (計 1 件)

- ① Yamamoto Yuka、ほか、FLT as proliferation imaging tracer for diagnosis and mediastinal staging of lung tumors: Comparison with FDG、54th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine、2007、Washington D. C. (U. S. A)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 由佳 (YAMAMOTO YUKA)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30335872

(2)研究分担者

西山 佳宏 (NISHIYAMA YOSHIHIRO)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：50263900

羽場 礼次 (HABA REIJI)

香川大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90304584