

平成22年5月27日現在

研究種目: 基盤研究(C)

研究期間: 2007年～2009年

課題番号: 19591440

研究課題名(和文) アスベスト曝露に伴う悪性胸膜中皮腫のPET/CTによる早期診断法の確立

研究課題名(英文) Asbestos related pleural malignant mesothelioma-18F-FDG PET/CT findings-

研究代表者

倉田 精二(KURATA SEIJI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号: 80268888

研究成果の概要:

アスベスト曝露歴を有し、悪性胸膜中皮腫が疑われた患者に対する 18F-FDG PET/CT 検査および SUVmax を使った半定量的評価、血漿オステオポンチン濃度の測定が終了した。症例の内訳は悪性胸膜中皮腫、胸膜炎、胸膜プラークであった。悪性胸膜中皮腫を有する群と胸膜炎を有する群の比較では、オステオポンチン濃度での判別は困難であったが、SUVmax 値を用いることにより判別できる可能性が示唆された。また、胸膜炎と胸膜プラークの群での血漿オステオポンチン濃度と SUVmax 値との間に相関関係が見られ、炎症の活動性の指標となる可能性が示唆された。

Analysis of 18F-FDG PET/CT and plasma osteopontin levels were performed in asbestos-related pleural disease patients. Six patients had histologically proven malignant pleural mesothelioma (MPM). In 11 patients, the disease was considered benign pleural disease. Four patients had proven asbestos pleurisy. The remaining 7 patients had proven pleural plaques. Significant differences were found among the three groups of asbestos-related pleural diseases for the plasma osteopontin levels and the SUVmax. Significant differences in the SUVmax were found between patients with MPM and those with asbestos pleurisy and between patients with MPM and patients with pleural plaques. However, there was no significant difference in the plasma osteopontin levels between patients with MPM and patients with asbestos pleurisy or between patients with MPM and patients with pleural plaques. The SUVmax in patients with benign asbestos-related diseases correlated well with plasma osteopontin levels in the same group, but the SUVmax in patients with MPM did not correlate with plasma osteopontin levels in the same group.

PET/CT might be more helpful in distinguishing benign asbestos-related pleural diseases from MPM than plasma osteopontin, and the SUVmax in benign asbestos-related pleural diseases may reflect changes in pleural inflammation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：放射線医学

キーワード：PET/CT、アスベスト、悪性胸膜中皮腫

1. 研究開始当初の背景

アスベストの大量消費から約40年を迎えようとしている今日、我が国でアスベストによる悪性胸膜中皮腫の発症が大きな社会問題になっている。この疾患は稀な疾患であるが、長い潜伏期間の後に発病し極めて予後不良と報告されている。発見時には既に治療が困難であることもあり、早期発見が重要と考えられる。早期発見が可能になれば、病巣の進行の予防や患者のQOLの向上に繋がる。本研究は、最新のPET/CTを使い悪性胸膜中皮腫の患者を早期に発見する手法の構築を目指すものである。

アスベスト曝露による悪性胸膜中皮腫の患者は、今後増加し続け2025年にピークを迎えるとの報告がある。患者のQOLを考慮すると早期発見と早期治療が必要であるが、早期発見(早期診断)の手法の構築はまだ確立されていない。

放射性薬剤 18F-FDG (18F フルオロデオキシグルコース) を使った PET(陽電子放出断層撮影) による悪性腫瘍の検出法は確立されており、技術革新により従来使用されていたCT(コンピュータ断層撮影)とPETとが合体したPET/CTは国内でも普及しつつある。PET/CTの利点はPETのみでは不明瞭であった病変の位置を正確に描出し偽陽性を低下させることにある。また、CTも多列化が進み短時間で広範囲の詳細な情報を得られる。PET/CTは、病巣の位置をCTで正確に判断し、病巣の悪性度をPETで分析するこの一連の検査を同時に行うことができる非常に有用な検査機器であるといえる。

悪性胸膜中皮腫の患者は、オステオポンチン(osteopontin)とよばれる糖タンパクの血中濃度が高いことが米国で報告(Pass HI et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and

serum osteopontin levels. N Engl J Med 2005; 353:1617-1618.)されている。これまでオステオポンチン濃度と 18F-FDG PET/CTとの比較は報告されておらず、本研究では血漿オステオポンチン濃度を測定し、併せて PET/CT 所見の半定量的解析との比較検討を行う。

## 2. 研究の目的

18F-FDG PET/CT検査がアスベスト曝露に伴う悪性胸膜中皮腫の早期発見に有用であるかどうか検討する。また、FDGの集積の程度が血漿オステオポンチン濃度と関係するか検討する。

## 3. 研究の方法

対象は久留米大学病院および関連機関にてアスベスト曝露歴を有し、胸部単純写真、CT 検査などにて胸膜病変の疑いが強い患者とした。久留米大学 PET センターで 18F-FDG を経静脈的に投与し、PET/CT 検査を使い病変部を中心に撮像する。また、検査同日に同症例の血漿オステオポンチン濃度を測定する。画像評価については、核医学専門医により画像診断をおこない、病変部の局在部位の同定と半定量的解析を行う。悪性胸膜中皮腫の可能性が高い症例においては、呼吸器内科専門医と呼吸器外科専門医とのチーム医療にて組織検査などの精密検査や治療の方針の決定を行うものとする。確定診断は組織診断で行うことが望ましいと考えるが患者の意見を尊重する。組織診断が行えない場合は、臨床所見、画像所見、経過観察などで

総合的に判断する。

血漿オステオポンチン濃度の分析は、採取された血液を外注である SRL に委託し検体の分析を行う。

(1)呼吸器内科専門医により、アスベスト曝露歴を有する悪性胸膜中皮腫を疑う患者の抽出と登録を行う。

(2)抽出された患者に対して、放射性薬剤である 18F-FDG を経静脈的に投与する。約1時間の安静の後に PET/CT 装置で撮影を行う。(使用した PET/CT 装置; Philips, GEMINI GXL)

(3)血漿オステオポンチン濃度の測定は、放射性薬剤投与前に採血を行い分析する。

(4) PET/CT 診断は収集された画像を、まずCT画像で病変部位の正確な場所の同定を行い、ついで PET 画像を使い、CT で異常が指摘された部位に一致した部位に異常集積があるか否かを検討する。異常集積であれば陽性と所見をとり、同部位の半定量解析をコンピュータにて行う。画像診断、定量解析は核医学専門医で判定する。

(5)呼吸器内科専門医、呼吸器外科専門医、核医学専門医により組織診断の必要性や手術を含めた治療の必要性の検討を総合的に行う。

(6)症例数は20例程度とした。症例の蓄積と画像解析および半定量的解析、血漿オステオポンチン濃度を使った統計学的解析を行う。

可能な限り画像所見と病理所見との比較および正診率の算出を行う。可能なかぎり症例の追跡調査を行う。

#### 4. 研究成果

久留米大学病院および関連病院にてアスベスト曝露歴を有し、胸部単純写真や CT 検査などにて胸膜病変が疑われた患者の登録および 18F-FDG PET/CT検査、血液生化学検査（血漿オステオポンチン濃度）が終了した。施行した検査件数は20件で、18F-FDG PET/CT検査での異常集積部位の同定と病変部位の半定量値の解析(SUVmax)、血漿オステオポンチン濃度、組織学的評価等の検査結果での検討を 17 症例で行った。結果は悪性胸膜中皮腫が 6 例、胸膜炎が 4 例、胸膜プラークが 7 例であった。血漿オステオポンチンでの検討では、悪性胸膜中皮腫と胸膜炎との有意差は認めなかったが、18F-FDG PET/CTでの SUVmax を用いた半定量評価では有意差を認めた。胸膜中皮腫では壁肥厚が強い症例が SUVmax および血漿オステオポンチンが高い傾向にあった。また、悪性胸膜中皮腫の 6 例のうち 1 例に予期せぬ遠隔転移を認めた。今回の検討では症例数が少なく、今後も研究の継続がのぞまれるが 18F-FDG PET/CT 検査の視覚的評価および半定量的評価は有用と思われる。また、本研究の限界点は、今回の検討症例のうち悪性胸膜中皮腫で胸膜肥厚が軽度である症例が少なく、今後は早期の悪性胸膜中皮腫の症例においても検討していく必要がある。

これらの検討結果は、2009 年 10 月のスペイン（バルセロナ）で開催された欧州核医学会で発表をおこなった。現在、その内容を執筆

し、Japanese Journal of Radiology へ掲載予定である。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

(1) Yohei Imamura, Koichi Azuma, Seiji Kurata, Satoshi Hattori, Tetsuro Sasada, Takashi Kinoshita, Masaki Okamoto, Tomotaka Kawayama, Hayato Kaida, Masatoshi Ishibashi, Hisamichi Aizawa.

Prognostic value of SUVmax measurements obtained by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. Lung Cancer. 2010, in press.

(2) Seiji Kurata, Masatoshi Ishibashi, Koichi Azuma, Hayato Kaida, Shinzo Takamori, Kiminori Fujimoto, Maiko Kobayashi, Yasumitsu Hirose, Hisamichi Aizawa, Naofumi Hayabuchi.

Preliminary study of PET/CT and plasma osteopontin levels in patients with asbestos-related pleural disease Jpn J Radiol, 2010, in press.

(3) Rin Yamaguchi, Yasuhiko Futamata, Fumihiro Yoshimura, Naotaka Murakami, Kikuo Koufuji, Rumiko Kutani, Kazuyuki Kojima, Shino Ohki, Seiji Kurata, Hayato Kaida, Masatoshi Ishibashi

Mastopathic-type fibroadenoma and ductal adenoma of the breast with false-positive flurodeoxyglucose positron emission tomography Jpn J Radiol, 27 : 280-284, 2009

(4) Hayato Kaida, Masatoshi Ishibashi, Teruhiko Fujii, Seiji Kurata, Masafumi Uchida, Kenkichi Baba, Teruo Miyagawa, Hiroko Kaibara, Seiji Kawamura, Etsuyo Ogo, Naofumi Hayabuchi. Improved breast cancer detection of prone breast fluorodeoxyglucose-PET in 118 patients Nuclear Medicine Communications, 29(10) : 885-893, 2008

(5) Seiji Kurata, Masatoshi Ishibashi, Yuji Hiromatsu, Hayato Kaida, Ikyo Miyake, Masafumi Uchida, Naofumi Hayabuchi. Diffuse and diffuse-plus-focal uptake in the thyroid gland identified by using FDG-PET: prevalence of thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis. Annals of Nuclear Medicine, 21 : 325-330, 2007

[学会発表] (計 5 件)

(1) Seiji Kurata, Masatoshi Ishibashi, Hayato Kaida, Koichi Azuma, Maiko Kobayashi, Yasumitsu Hirose, Shinzo Takamori, Kiminori Fujimoto, Hisamichi Aizawa, Naofumi Hayabuchi. Clinical assessment of 18F-FDG PET/CT and plasma osteopontin levels in patients with asbestos-related pleural disease Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2009, Barcelona, Spain, 2009.10.10-14

(2) Kiminori Fujimoto, Hayato Kaida, Nestor L.Müller, Junko Sadohara, Ryouji Iwamoto, Naoko Fujimoto, Seiji Kurata, Fumihiko Muta, Toshihiro Matsuo, Shinzo Takamori, Masatoshi Ishibashi, Naofumi Hayabuchi. Staging of mediastinal and hilar lymph node metastases from nonsmall cell lung cancer: comparison of diagnosis accuracy of MRI and FDG-PET 13th World Conference on Lung Cancer, San Francisco, U.S.A, 2009.7.31-8.4

(3) 倉田精二, 石橋正敏, 甲斐田勇人, 小林真衣子, 貝原紘子, 田原宣広, 溝口ミノリ, 早瀬尚文. 筋サルコイドーシス: 治療効果判定における FDG-PET と Ga67 シンチグラフィの比較 第 48 回日本核医学会学術総会, 幕張メッセ, 2008.10.24-10.26

(4) 甲斐田勇人, 石橋正敏, 倉田精二, 小林真衣子, 貝原紘子, 早瀬尚文, 広松雄治, 三橋拓之, 梅野博仁, 中島 格, 河原明彦, 鹿毛政義. FDG-PET と分子病理学的手法を用いての甲状腺乳頭癌の細胞増殖能の特性解析 第 48 回日本核医学会学術総会, 幕張メッセ, 2008.10.24-10.26

(5) Seiji Kurata, Masatoshi Ishibashi, Hayato Kaida, Yuji Hiromatsu, Ikuyo Miyake, Naofumi Hayabuchi. Diffuse or combined uptake in the thyroid gland as an incidental finding in FDG-PET: Risks of thyroid cancer and subclinical

hypothyroidism associated with  
Hashimoto's thyroiditis Society of  
Nuclear Medicine 2007 Annual Meeting,  
Washington, D.C., 2007. 6. 2-6. 6

[図書](計0件)

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

倉田 精二(KURATA SELJI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号:80268888

### (1) 研究分担者

甲斐田 勇人(KAIDA HAYATO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号:40299425

石橋 正敏(ISHIBASHI MASATOSHI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号:20168256

早瀬 尚文(HAYABUCHI NAOFUMI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号:20108731

高森 信三(TAKAMORI SHINZO)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号:50197208

相沢 久道(AIZAWA HISAMICHI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号:90175711

(3)連携研究者