

機関番号：13401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2010

課題番号：21592038

研究課題名（和文） PET画像診断法を用いた腎細胞癌に対する分子標的治療薬の早期治療効果判定の試み

研究課題名（英文） Early assessment of therapeutic effect of molecular targeting agent for treatment of renal cell carcinoma using PET imaging

研究代表者

大山 伸幸 (OYAMA NOBUYUKI)

福井大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20223977

研究成果の概要（和文）：転移性腎細胞癌に対する分子標的治療薬であるソラフェニブおよびスニチニブの早期治療効果を PET 画像診断によって評価する臨床研究を実施した。その結果、<sup>11</sup>C-acetate (AC) PET では再発・転移病変のほとんどで高いトレーサー集積を認めた。高集積を認めなかったケースでは、病変が1cm未満と小さい場合であり、これは、トレーサー自体の問題ではなく、PET 検査自体が有する空間分解能に由来すると考えられた。FDG PET では、再発・転移病変によって、病変のサイズとは無関係に高集積を示すケースと、低集積を示すケースが混在しており、FDG PET による腎細胞癌の病変検出能は不十分であると結論づけられた。これらの結果より、再発・転移性腎細胞癌の病変検出能において AC PET は、DG PET と比較して優れていることが判明した。

研究成果の概要（英文）：We assessed the effectiveness of PET imaging for early evaluation of therapeutic effect of molecular targeting agent for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <sup>11</sup>C-acetate (AC) PET showed high uptake in most of the metastatic tumor sites, unless the tumor is less than 1 cm. The sensitivity of FDG PET for these mRCC was lower than AC PET. Our study demonstrated that AC PET may be a possible imaging option for assessing the early therapeutic effect of molecular targeting agent for mRCC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：泌尿器科学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 平成20年に国内で、腎細胞癌に適応を持つ経口分子標的治療薬として、ソラフェニブとスニチニブが製造販売承認された。これらの製剤は、根治切除不能もしくは転移性腎

細胞癌に対して適応を持つ経口キナーゼ阻害薬である。腎細胞癌の発症と進行には、腫瘍の細胞増殖と血管新生に関与する各種キナーゼの活性が深く関与しており、ソラフェニブとスニチニブは主にこれらキナーゼの活

性を阻害することで、腫瘍の細胞増殖と血管新生を阻害する効果がある。米国におけるスニチニブの第3相臨床試験では、無増悪生存期間が11ヶ月となり、IFN $\alpha$ の5ヶ月と比較して2倍以上の延長効果が確認されている。今後、日本でも分子標的治療剤は、根治切除不能または転移性の腎細胞癌に広く使用されていくことが予想される。

しかし、分子標的治療剤の投与により、高頻度(90%以上)に副作用発現が認められている。主な副作用は、リパーゼ上昇、手足症候群、脱毛、アミラーゼ上昇、発疹、下痢、高血圧などである。また、手足症候群など、重大な副作用も報告されている。副作用の多い分子標的治療剤を投与するにあたっては、常に正確な治療効果の判定と、それに基づいた治療の継続、変更の判断が求められる。

治療の効果判定には、一般にはCT撮影が行われ、RECIST判定などを参考にして、腫瘍が増大すると投与中止になる。しかし、分子標的治療剤による治療開始早期では、CT像による評価病変の計測は必ずしも治療効果を反映しないことが知られている。これは、分子標的治療剤により血管新生が阻害されると、腫瘍辺縁部分では抗腫瘍効果として壊死が生じるが、この腫瘍壊死組織が吸収され、CTで腫瘍の縮小効果を確認できるようになるまでには、相当期間を要することがあるためである。したがって、CT上で腫瘍の評価病変が縮小しない場合でも、それが、治療無効症例であるかを、慎重に判断することが求められる。しかし、従来の画像診断法ではその評価は必ずしも容易ではない。

研究代表者らはこれまでに、 $^{11}\text{C}$ -acetateを用いたPET画像診断の泌尿器科腫瘍における有用性について数多くの研究を報告した。 $^{11}\text{C}$ -acetateは体内に投与されるとミトコンドリア内においてアセチル-CoAに変換された後、その大部分がphosphatidylcholineなどリン脂質の基質となり、細胞膜合成に利用される。よって、腫瘍細胞に集積した $^{11}\text{C}$ -acetateは、腫瘍細胞が増殖する際に細胞膜の脂質の構成成分として利用される。これまでの研究で、 $^{11}\text{C}$ -acetateが前立腺癌の90%以上で高集積を示し(Oyama, et al. J Nucl Med 43:181-186, 2002)、その高検出率が前立腺癌の再発病変診断に有用であること(Oyama et al. J Nucl Med 44: 549-555, 2003)を示した。また研究代表者らは、腎細胞癌症例に対して $^{11}\text{C}$ -acetate PETを行い、

70%の症例で $^{11}\text{C}$ -acetateが高集積を示し、腎癌の局在診断に有用であることを報告した(Oyama et al. Eur J Nucl Med 2008, in press)。そこで、研究代表者らは腎細胞癌に対して、腫瘍の増殖能を反映する $^{11}\text{C}$ -acetateに着目し、このトレーサーが、分子標的治療剤に対する腎細胞癌の早期治療効果を正確に診断する可能性について、本研究において検討することとした。

## 2. 研究の目的

腎細胞癌に対する腎摘除術後に再発・転移性病変を有する20名の患者に対して、分子標的治療剤の投与前後にCT、 $^{11}\text{C}$ -acetateならびにFDG PETを施行する。本研究はパイロットスタディーであり、 $^{11}\text{C}$ -acetate PETの進行性腎細胞癌に対する分子標的治療剤の早期治療効果の評価能を検討し、CT、FDG PETと比較検討することを目的とする。本研究で明らかにすべき疑問点は以下の2点である。

- (1)  $^{11}\text{C}$ -acetate PETは腎細胞癌の再発病変、転移病変を検出できるか
- (2)  $^{11}\text{C}$ -acetate PETはCTや他の画像診断より、より早期に腎細胞癌に対する分子標的治療剤の効果を評価可能であるか?

## 3. 研究の方法

### 対象患者

腎細胞癌に対する腎摘除術後に再発・転移性病変を有する20名の患者に対して、スニチニブの投与前、投与開始後4週目にCT、 $^{11}\text{C}$ -acetateおよびFDG PETを術前に施行する。対象患者は以下の条件を満たしていることとする。

- (1) 組織学的に腎細胞癌であることが確認されていること
- (2) スニチニブ投与前に、CTによる評価可能病変が存在すること
- (3) PETスキャン時に、比較可能な1週間以内のCTが得られること

### 患者募集

本研究では腎摘除術後に再発・転移性病変を有する20名の腎細胞癌を有する患者を対象とする。すべての対象患者の本研究へのエントリー、評価、治療は、当施設の泌尿器科において実施する。

### イメージングプロトコール

PETトレーサー投与4時間前より患者を絶食と

する。PET撮影は当施設内にあるADVANCE（GE社製）を用いて行う。本研究では<sup>11</sup>C-acetateとFDGの、2種類の放射性薬剤を使用する。PET撮影台に患者を置き、GE-68/Ga-68の外線源を用いた2分間のトランスミッションスキャンを行う。次に、370 MBq(10 mCi)の<sup>11</sup>C-acetateを患者に静脈内投与し、20分後よりスタティックエミッションスキャンで全身をスキャンする。<sup>11</sup>C-acetate PETのスキャンが終了したら、185 MBq(5 mCi)のFDGを患者に静脈内投与し、1時間後より全身スキャンを行う。

#### 画像解析

<sup>11</sup>C-acetate および FDG PET 画像は研究代表者と研究分担者により読影される。PET 画像の読影前には、患者の臨床情報は読影者には知らせないものとする。もし、2名の読影結果が異なる場合には、さらにもう1名の放射線科医が読影を行い、3名の多数意見を最終読影結果とする。トレーサーが高集積を示す部位では、standardized uptake value (SUV)を用いて定量解析を行う。それぞれのPET診断において、トレーサー集積の陽性、陰性を決定し、陽性部位の数と位置を記録する。CT画像については、研究分担者(放射線科医)が読影を行い、腎細胞癌の再発・転移病変を同定して、病変の数、位置、大きさを測定して記録する。スニチニブ投与開始後4週目も、同様にPETによりトレーサーの集積を定量解析し、CTで評価可能病変の測定を行う。

#### データ解析

病変部における<sup>11</sup>C-acetateとFDG集積の比較は、それぞれのSUVを比較することで行う。SUVの平均値と標準偏差をもって比較する。スニチニブ治療開始後4週目の評価の後には、2週間の休薬期間の後に2コース目のスニチニブ投与を行う。コース終了時にCTを撮影し、評価可能病変の再評価を実施する。治療効果判定がRECIST基準でPRまたはSDであれば、原則としてスニチニブの治療を3コース目以降も継続する。

#### 統計学的処理

本研究で得られたデータは下記の如く統計学的処理を行う。ただし、本研究はパイロットスタディーで、対象患者が20名と少人数のために、統計学的処理には不十分である可能性がある。しかし、本研究で得られる結果は、その後の大規模なスタディーを計画する上で、非常に重要なデータとなる。

<sup>11</sup>C-acetate PET、FDG PET、CTそれぞれの画

像診断法における陽性所見、陰性所見数を記録し、McNemarテストを用いて比較する。スニチニブ投与前後でのCTでの評価可能病変の大きさの変化を評価する。また、<sup>11</sup>C-acetate PET、FDG PETによりそれぞれのトレーサーの評価可能病変における集積の変化はSUVを用いて比較する。治療前後におけるCTによる病変の変化、PETによるトレーサー集積の変化は、paired t-testを用いて統計学的検討を行う。対象患者数が少ないために、画像診断の違いによって、治療効果評価能における統計学的有意差は小さいかもしれないが、それぞれの画像診断法の有用性について、その傾向を知ることは十分可能であると考えられる。

#### 4. 研究成果

再発・転移性腎細胞癌の症例に対して分子標的薬(スニチニブ)を投与し、投与前および投与後4週間後にAC PETを実施して、FDG PETやCTと比較した。その結果、

- (1) AC PETでは再発・転移病変のほとんどで高いトレーサー集積を認めた。高集積を認めなかったケースでは、病変が1cm未満と小さい場合であり、これは、トレーサー自体の問題ではなく、PET検査自体が有する空間分解能に由来すると考えられた。すなわち、ACが病変に高集積を示すかどうかの重要な規定因は病変サイズであることが判明した。また、ACは膵臓や消化管にも生理的集積を示すが、これらと病変部のトレーサー集積との鑑別はPET/CTを用いることで解決すると考えられた。FDG PETでは、再発・転移病変によって、病変のサイズとは無関係に高集積を示すケースと、低集積を示すケースが混在していた。特に、FDGは生理的に脳に高集積を示すため、脳転移の評価は困難であると考えられた。研究代表者らのこれまでの研究からは、腎細胞癌では腎原発病変においては、FDGは正常腎実質と比較して等集積または低集積を示すことが多く、FDG PETの病変検出能はAC PETと比較して相対的に低いことが明らかになっており(Oyama, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 36:422-7, 2009)、総合的には、FDG PETによる腎細胞癌の病変検出能は不十分であると結論づけられた。これらの結果より、再発・転移性腎細胞癌の病変検出能においてAC PETは、DG PETと比較して優れていることが判明した。

- (2) 分子標的薬の投与前と、投与開始後4週目において、再発・転移性病変におけるトレーサー集積の変化に関しては、CTによる病変サイズの縮小が認められずRECIST評価ではstable disease (SD) の評価段階において、AC集積の低下を示す症例が多く認められた。一方で、少数例ではあるが、AC集積は変化せず、FDG集積のみが低下した病変も散見された。これらの結果からは、AC PETにおけるトレーサー集積の変化は、多くの再発・転移性腎細胞癌における分子標的薬の早期治療効果を反映するものの、少数で例外も存在しており、その臨床的有用性には限界もあることが判明した。今後さらに、鋭敏に治療効果を反映する新規トレーサーの開発が期待される。

当該目標の達成状況

本研究の到達目標としての

- ① AC PETは腎細胞癌の再発・転移病変を検出できるか？
- ② AC PETは早期に腎細胞癌に対する分子標的薬の治療効果を反映するか？

については、前記の研究結果の項で述べたように、

- ① 再発・転移性腎細胞癌の病変検出能においてAC PETは、DG PETと比較して優れている
- ② AC PETにおけるトレーサー集積の変化は、多くの再発・転移性腎細胞癌における分子標的薬の早期治療効果を反映するものの、少数で例外も存在しており、その臨床的有用性には限界もあることが判明した。今後は、さらに、鋭敏に治療効果を反映する新規トレーサーの開発が期待される。

という結論を得た。

研究結果の発信

本研究の成果は、2011年度の日本泌尿器科学会総会において発表する。また、本研究の成果の一部はすでに海外の学術雑誌に投稿し、アクセプトされた (Nucl Med Mol Imaging, in press)。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

- ① Oyama N, Takahara N, Yoko Hasegawa, Tanase K, Miwa Y, Akino H, Okazawa H, Kudo T, Fujibayashi Y, Yokoyama O. Assessment of Therapeutic Effect of Sunitinib by <sup>11</sup>C-Acetate PET Compared with FDG PET Imaging in a Patient with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Nucl Med Mol Imaging, 査読有、in press

〔学会発表〕(計1件)

- ① 高原典子、大山伸幸、三輪吉司、秋野裕信、岡沢秀彦、横山 修：腎癌の転移性病変に対する分子標的薬の治療効果における<sup>11</sup>C-Acetate PETの有用性に対する検討第99回日本泌尿器科学会総会11.4.21 名古屋市

〔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〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大山 伸幸 (OYAMA NOBUYUKI)  
福井大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：20223977

### (2) 研究分担者

横山 修 (YOKOYAMA OSAMU)  
福井大学・医学部・教授  
研究者番号：90242552

岡沢 秀彦 (OKAZAWA HIDEHIKO)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授  
研究者番号：50360813

### (3) 連携研究者

なし