

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：81603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461874

研究課題名(和文)多発性骨髄腫：Non-FDGPETの新しい可能性の臨床研究

研究課題名(英文)Multiple myeloma: a new diagnostic possibility of non-FDG PET

研究代表者

窪田 和雄 (Kubota, Kazuo)

一般財団法人脳神経疾患研究所・PETセンター・科長

研究者番号：40161674

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：多発性骨髄腫(MM)の病巣診断について、FDG PET検査と、蛋白合成を評価できる¹¹CメチオニンPET (Met)、DNA合成の指標となる¹¹CチオチミジンPET (4DST)の3種のPET/CTを比較した。病期診断ではFDGにMetまたは4DSTを追加することにより20%で病期が上がり、この患者には骨痛を訴える割合が高かった。

後腸骨稜の生検による病理診断を基準として同じ部位への3種のPETの集積を評価すると、感度・特異度およびROC曲線下面積はFDGよりもMet・4DSTが有意に高く、Metと4DSTでは差がなかった。MMの病巣診断に4DST、Metは新たな追加情報を与えた。

研究成果の概要(英文)：Searching for bone marrow involvement in patients with multiple myeloma (MM), whole-body imaging of FDG-PET/CT (FDG), ¹¹C-methionine PET/CT (Met), and ¹¹C-4-thiothymidine PET/CT (4DST) were compared. Among the 57 patients, the number of patients diagnosed as stage 3 (more than 21 lesions) was 6 with FDG, 10 with Met and 11 with 4DST. Addition of Met or 4DST to FDG induced up-staging of about 20% of patients. Up-staged patients had bone pain more frequently than the other. Based on the standard criteria for the diagnosis of active myeloma using the percentage of marrow plasma cells, significant differences were found between the FDG and Met findings and between the FDG and 4DST findings, but no significant difference was observed between the Met and 4DST findings. Based on cytological diagnostic criteria, Met and 4DST were more sensitive than FDG for the detection of active lesions of MM.

研究分野：放射線医学

キーワード：多発性骨髄腫 FDG-PET/CT メチオニンPET チオチミジン(4DST)PET 病期診断

1. 研究開始当初の背景

多発性骨髄腫は、形質細胞の腫瘍化であり骨髄を増殖の首座とし、単クローン性の免疫グロブリン異常 (M 蛋白の産生) を特徴とする疾患である。血清診断を主とする評価に加え、画像診断を基にした Durie/Salmon PLUS staging system (病期) も重要視されるようになった。これは全身骨髄の病変数が 0~4 個を病期 1、5~20 個を病期 2、21 個以上を病期 3 とする分類である。

骨 X 線写真、CT により、骨髄腫病変として、溶骨像を検出することができるが、その病巣に活動性があるかどうかの評価は困難であり、治療後や再発診断の際には病勢の指標にはならない。MRI は有用であるとされているが、検査時間が長いこともあり、全身のスクリーニング検査としては限界がある。

FDG PET/CT 検査は、全身検索が容易である。また、骨欠損病変のスクリーニングに加え、骨髄の活動性病変を鋭敏に検出すること、骨髄外病変を検出することで、高い診断精度が得られると報告された。また、治療後評価や予後との比較についても有用性が報告されている。しかし、実際にはあいまいな所見を示す患者が多く、評価が難しいことも多い。

骨髄腫は蛋白の産生が特徴的な腫瘍であり、このモニタリングには、アミノ酸代謝を評価することのできる ¹¹C メチオニン PET が有用であると考えた。メチオニンについては、すでに有用性が報告されているが、多数例での詳細な検討は行われていない。骨髄腫細胞の、Ex Vivo での ³H チミジンの取り込みが骨髄腫の増殖能、悪性度の指標として古くから知られていた。我々は新しく開発された DNA 合成のトレーサー、¹¹C チオチミジン PET により、細胞増殖のモニタリングが可能であることを明らかにした。

2. 研究の目的

多発性骨髄腫 (MM) の病巣診断の精度を、FDG-PET/CT (FDG)、¹¹C メチオニン PET/CT (Met) および ¹¹C チオチミジン PET/CT (4DST) の 3 種の PET で比較し、Non-FDGPET/CT の骨髄腫診断における可能性を調べ、病状評価と治療開始の指針とすることができるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

FDG PET/CT の先行研究にあるような生存期間を指標とした研究は、次々と新薬が投入され生存期間が延長している現状では容易ではない。そこで、確立されている骨髄細胞診を指標とする診断精度についての横断研究を行った。

また画像評価を基にした Durie/Salmon PLUS 病期が 3 種の PET・CT によりどのように変わるのか、また臨床症状との関連について調べた。

更に、本研究では 3 種の PET/CT は頭から足

先まで撮影しているが、これを頭から大腿部までの簡便な撮影に変更したときに影響があるかどうかを調べた。

更に追加研究として、多発性骨髄腫以外の腫瘍で、同様に FDGPET に限界があることがよく知られている脳腫瘍、腎臓癌、頭頸部癌での Non-FDGPET の可能性について調べた。

4. 研究成果

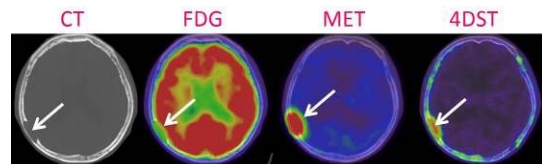
4-1. 病巣診断精度について

[方法 1]

FDG-PET/CT の CT 画像により明らかな骨欠損が見られた病変に、FDG, Met, 4DST の 3 種の PET で有意の集積の有無を調べ、所見の違いを検討した。

[結果 1]

24 人の骨髄腫の患者の 55 の溶骨性病変を評価した。PET 陽性、不明確、PET 陰性の病変は FDG で (33, 10, 12), Met では (39, 3, 13), 4DST では (40, 1, 14) となり、FDG と比べて Met および 4 DST では明らかに不明確 (Equivocal) な病変が少なく、より明快な診断が得られた。また頭蓋骨病変は FDG では脳への生理的な集積のため診断困難であるが、Met・4 DST では明瞭に診断できることが明らかとなった。



FDGでは、脳への生理的集積があるため、頭蓋骨病変の評価は、MET、4DSTの方が有用であると考えられる。FDGで評価困難な病変を指摘することができる。

[方法 2]

後腸骨稜の生検により、形質細胞が 10% より多いものが病理学的に活動性の骨髄腫と定義される。これを基準として同じ部位への 3 種の PET の集積の有無を視覚的に評価した。

[結果 2]

感度・特異度は FDG (60%、76.02%) Met (86.7%、76.2%) 4 DST (93.3%、71.4%) と有意差はないものの FDG より Met、4 DST の診断精度が高かった。ROC 曲線下面積を比較すると FDG 0.681、Met 0.841、4 DST 0.824 となり、FDG よりも Met・4 DST が有意に高く、Met と 4 DST では差がなかった。

すなわち、Met と 4 DST による活動性の骨髄腫の診断精度は、FDG よりも優位に高いことがわかった。

4-2. 病期診断と 3 種の PET。

[目的]

FDG, Met, 4DST の 3 種の PET の全身撮影 (頭部から足先まで) を実施し明らかな MM 病変のある患者 57 例において、視覚的に BG より明らかに集積が高い病巣を算定した。3 種の PET それぞれで描出される病変の個数と、PET の種類により病期が変わるかどうか、病期の変

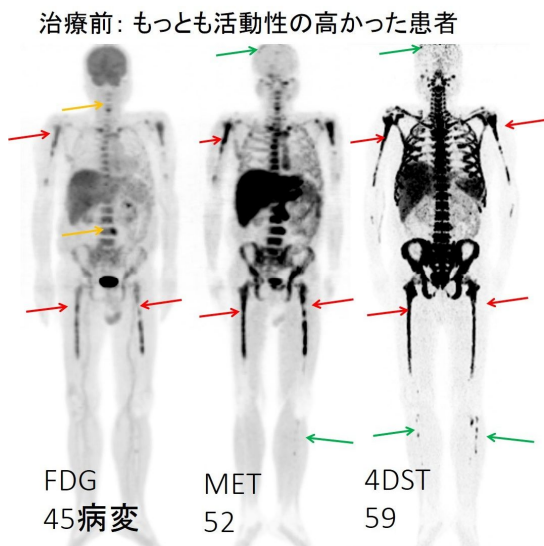
更と症状・所見との関係を調べた。

[結果]

病期 1, 2, 3 の人数は FDG(40,11,6), Met(31,16,10), 4DST(33,13,11) だった。最も重篤な病期 3 と診断された人数は FDG(6) < Met(10) < 4DST(11) だった。更に詳細をみると、FDG を基礎として、Met を加えることにより 13 人がアップステージ、1 人がダウンステージ、FDG に 4DST を加えると、12 人がアップステージ、1 人がダウンステージだった。最も人数の多い変化は、FDG で病期 1 が Met で病期 2 に変更された 9 人、次が FDG で病期 1 が 4DST で病期 2 に変更された 7 人だった。骨痛を訴える患者の割合は、FDG/Met/4DST 病期 1 では 5/31(16%)、FDG 病期 1 Met/4DST 病期 2/3 では 3/8(37%)、FDG/Met/4DST 病期 2 では 2/3(66%)、FDG 病期 2 Met 病期 3 では 3/4(75%)、FDG 病期 2 4DST 病期 3 では 4/5(80%) であった。

[結論]

MM の病巣検出による病期診断において、FDGPET に Met あるいは 4DST を加えることにより多くの患者 (13/57, 23%) がアップステージされ、アップステージされた患者では骨痛を訴える割合が高かった。MM の病巣把握、病期診断に Met あるいは 4DST は FDG を超える有用性が示唆された。



4-3. 骨髄腫で全身撮影は必要か？

[目的]

多発性骨髄腫 (MM) の骨病変は、全身のどの骨にも発症する。しかし FDGPET/CT 検査で足先まで撮影すると検査時間が延長し、検査効率が低下する。MM に必要十分な撮影範囲について基準となるデータはない。全身を撮影した場合と、一般的な悪性腫瘍の撮像範囲である頭頂部から鼠蹊部まで撮影した場合において、MM の診断に変更があるかどうかを調べ、必須の撮影範囲を検討した。

[方法]

全身撮影を実施し下肢に明らかな MM 病変のある患者 18 例 (2011 年 8 月 ~ 2015 年 1 月: 男性 10 例、女性 8 例、平均年齢 62.6 歳) において、撮像範囲を全身から鼠蹊部までに変更した場合に、「その症例に活動性の病変がある」という診断に変更があるかどうかを調べた。

[結果]

18 例のうち、16 症例は体幹部にも明らかな活動性の MM 病変があった。1 症例は、脛骨、右母趾に FDG 集積を伴う溶骨性病変が認められた。1 症例は、大腿近位部・遠位部の皮下に髄外病変を疑う FDG 集積と軟部影が認められた。

[結論]

88% (16/18 例) の患者において、全身の撮像と鼠蹊部までの撮像で、診断に変化がなかった。下肢に病変が認められる症例の多くは、体幹部にも病変のある多発症例であった。しかし、下肢のみに骨病変や髄外病変が認められる症例も少数存在した。撮像範囲の検討には更なるデータが必要であると考えた。

4-4. 他の癌腫の Non-FDGPET の可能性。

[脳腫瘍]

脳腫瘍の放射線治療後の再発と放射線壊死の鑑別診断は、従来 FDGPET では困難な点が多いとされてきた。今回、総合南東北病院、東京女子医科大学、横浜労災病院、NTT 医療センター、東京都健康長寿医療センター、国立国際医療研究センター病院の多施設共同研究として、Met-PET の有用性を調べた。70 人の 73 病巣 (神経膠腫 31、転移性脳腫瘍 42) について視覚評価と腫瘍・正常脳比あるいは SUVmax による定量的評価を比較した。全体の診断精度は感度 85 ~ 90%、特異度 50 ~ 73%、正診率 75 ~ 78% であった。評価方法により若干のばらつきがあったが、視覚評価と定量的評価に有意な差はなかった。Met-PET は評価方法によらず有用性が高かった。

[腎細胞癌]

腎細胞癌も FDGPET による診断に障害がある腫瘍である。今回、4DSTPET の可能性について、横浜市立大学、東京女子医大、東京都健康長寿医療センター、国立国際医療研究センター病院の共同研究を行った。5 例の腎細胞癌の術前に 4DSTPET/CT と FDGPET/CT を施行し、術後の病理所見の増殖・悪性度の指標 (Ki-67 index、Fuhrman grade、pmTOR grade) と比較した。4DST はいずれの指標とも高い相関を示したが、FDG は Ki-67 および Fuhrman grade とは弱い相関があったが、pmTOR grade とは相関がなかった。4DSTPET/CT は増殖・悪性度の指標として腎細胞癌の診断に有用であった。

[頭頸部癌]

順天堂大学病院、東京都健康長寿医療センター、国立国際医療研究センター病院の共同

研究で38人の進行頭頸部癌の治療前診断に、4DSTPET/CTとFDGPET/CTを比較した。腫瘍病巣のSUVmax値は、両方のPETで良い相関を示した。境界値をFDGは3.0、4DSTは2.5とした時のtotal lesion glycolysis(TLG3.0)およびtotal lesion proliferation(TLP2.5)を用いて、再発予測を行うと感度・特異度はFDG(89%, 72%)、4DST(89%, 55%)でFDGの方が優れていた。つまり頭頸部癌の病巣診断において4DSTPET/CTとFDGPET/CTは同等であったが、再発予測についてはFDGPET/CTが勝っていた。

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 4 件)

1. Okasaki M, Kubota K, Minamimoto R, Miyata Y, Morooka M, Ito K, Ishiwata K, Toyohara J, Inoue T, Hirai R, Hagiwara S, Miwa A. Comparison of ¹¹C-4'-thiothymidine, ¹¹C-methionine, and ¹⁸F-FDG PET/CT for the detection of active lesions of multiple myeloma. *Ann Nucl Med*. 2015 Apr;29(3):224-32.
2. Ito K, Yokoyama J, Miyata Y, Toyohara J, Okasaki M, Minamimoto R, Morooka M, Ishiwata K, Kubota K. Volumetric comparison of positron emission tomography/computed tomography using 4'-[methyl-¹¹C]-thiothymidine with 2-deoxy-2-¹⁸F-fluoro-D-glucose in patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2015 Mar;36(3):219-25.
3. Minamimoto R, Saginoya T, Kondo C, Tomura N, Ito K, Matsuo Y, Matsunaga S, Shuto T, Akabane A, Miyata Y, Sakai S, Kubota K. Differentiation of Brain Tumor Recurrence from Post-Radiotherapy Necrosis with ¹¹C-Methionine PET: Visual Assessment versus Quantitative Assessment. *PLoS One*. 2015 Jul 13;10(7):e0132515.
4. Minamimoto R, Nakaigawa N, Nagashima Y, Toyohara J, Ueno D, Namura K, Nakajima K, Yao M, Kubota K. Comparison of ¹¹C-4DST and ¹⁸F-FDG PET/CT imaging for advanced renal cell carcinoma: preliminary study. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Mar;41(3):521-30.

[学会発表](計 3 件)

岡崎百子、窪田和雄、亀山征史、宮田陽子、諸岡都、平井理泉、萩原将太郎、三輪哲義。多発骨髄腫のPET:FDG,メチオニン、4DSTの比較研究。日本骨髄腫学会 2015年5月16日 熊本市

岡崎百子、窪田和雄、宮田陽子、諸岡都、平井理泉、萩原将太郎、三輪哲義。多発骨髄腫のFDG-PET/CT検査の撮像範囲の検討:Pilot study. 第55回日本核医学会学術集会 2015年11月5-7日 東京・新宿

窪田和雄 DNA合成、アミノ酸代謝、糖代謝によるPET腫瘍診断。第21回東海腫瘍核医学研究会 2016/10/8 名古屋

[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

窪田 和雄 (KUBOTA Kazuo)
一般財団法人脳神経疾患研究所・
PETセンター・科長
研究者番号: 40161674

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

()