

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16450

研究課題名(和文) 18F-FLT PETを用いた心サルコイドーシスの活動性評価に関する研究

研究課題名(英文) The evaluation of the activity using 18F-FLT PET in cardiac sarcoidosis

研究代表者

則兼 敬志(Norikane, Takashi)

香川大学・医学部・助教

研究者番号：90623223

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生理的集積の低いチミジンの誘導体であるfluorothymidine(FLT) PET検査の心臓サルコイドーシス診療における有用性を既存のFDG PETと比較検討した。FLT PETでは心臓病変及び縦隔リンパ節にFDG PETよりは集積は低いものの、異常集積として陽性描出が可能であった。診断能においてはFLT PETはFDG PETに遜色ない結果であった。また、治療前後に撮影した症例においては、治療後にFLTの心臓病変及びリンパ節病変の集積が低下しており、治療効果判定にも有用である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

現在、日常診療における心臓サルコイドーシスの核医学画像診断としては、FDG PETが行われており、その有用性が知られている。しかしながら、心筋にはFDGの生理的集積があるため、検査前の長時間絶食や低炭水化物食などの厳格な前処置が必要である。FLTは心筋の生理的集積が乏しいため、前処置が不要であり、かつ生理的集積による偽病変が乏しい点で有用である。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we evaluated the feasibility of PET study using fluorothymidine (FLT), which is a derivative of thymidine, and compared with conventional FDG PET in patients with cardiac sarcoidosis. The FLT accumulation of both cardiac and extra-cardiac lesions was significantly lower than those of FDG accumulation. However, the accuracy of FLT PET was comparable to FDG PET as for diagnosing cardiac sarcoidosis. Furthermore, The FLT accumulation of both cardiac and extra-cardiac lesions after therapy were lower than those of before therapy. The present study indicates that FLT PET, even without the usually necessary preparation, could have the potential to diagnose cardiac sarcoidosis and identify the therapeutic response in patients with cardiac sarcoidosis.

研究分野：画像診断

キーワード：心臓サルコイドーシス PET FLT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

サルコイドーシスは肺、リンパ節、皮膚、眼、心臓、筋肉などの多臓器を侵す全身性肉芽腫性疾患であり、その病理像は乾酪壊死のない類上皮細胞肉芽腫が特徴的である。病変が及ぶ臓器により症状は様々で目のかすみ、視力低下、呼吸困難、不整脈などがあり、臨床的に問題となるのは肺病変と心臓病変である。特に本邦ではサルコイドーシスの死因の85%が心臓浸潤によるものとされている。剖検例での心サルコイドーシスの合併は25～78%と高頻度とされているが、臨床診断での心臓病変の合併は約5%とされており、心サルコイドーシスの早期診断と早期治療は急務とされている。

心臓核医学画像診断においては、 $^{67}\text{Ga}$ シンチグラフィや $^{18}\text{F}$ -FDG PETが保険診療として日常診療で行われている。 $^{67}\text{Ga}$ シンチグラフィでは心臓への集積が認められれば心臓サルコイドーシスの可能性が高いものの、心臓への集積が認められない症例も存在し、感度が低いことが問題である。一方、 $^{18}\text{F}$ -FDG PETは $^{67}\text{Ga}$ シンチグラフィと比べて感度が高く、さらにサルコイドーシスの活動性病変に集積するため、診断のみならず病気の活動性を評価するのに有用であるとされている。しかし、 $^{18}\text{F}$ -FDGは心筋への生理的集積があり、その集積を抑制するために18時間以上の絶食や低炭水化物食などの厳格な食事制限による前処置が必要である。また心負荷などによる偽病変もあり、心サルコイドーシスの診断に苦慮することが少なくない。

そこで、ポスト $^{18}\text{F}$ -FDG PETとして、 $^{18}\text{F}$ -FDG以外の様々なPET薬剤を用いた心臓サルコイドーシスの検査における検討が行われている。そのような状況の中で、我々はPET薬剤の一つである $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine ( $^{18}\text{F}$ -FLT)に着目した。 $^{18}\text{F}$ -FLTはチミジン類似体を $^{18}\text{F}$ 標識したPET薬剤で、細胞増殖能を反映して集積するため、主に癌などの腫瘍性病変の診断に使用されてきた。しかし、動物実験での報告では、 $^{18}\text{F}$ -FLTは肉芽腫性病変にも腫瘍と同程度の集積を示すとの報告があった。更に、我々の施設での経験では、 $^{18}\text{F}$ -FLTの心臓への生理的集積は乏しく、心臓の評価において前処置が不要で偽病変が少なくなる利点も考えられた。それらの事実を背景に、 $^{18}\text{F}$ -FLT PETを心臓サルコイドーシス診療に応用することを考えた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、心臓サルコイドーシスの診療において、 $^{18}\text{F}$ -FLT PETが診断及び治療効果判定などの活動性評価に利用可能であるかを検討することである。さらに、既存の標準的な検査である $^{18}\text{F}$ -FDG PETと比較することで、 $^{18}\text{F}$ -FLT PETの有用性についても評価する。

また、 $^{18}\text{F}$ -FLT PETの心臓病変に関する偽病変の有無についても評価を行い、日常診療に用いることの妥当性についても検討する。

## 3. 研究の方法

心臓サルコイドーシスの患者及び非心臓サルコイドーシス患者に胸部領域の $^{18}\text{F}$ -FLTと $^{18}\text{F}$ -FDGを用いたPETを実施し、サルコイドーシス病変への薬剤の集積を視覚的・半定量的評価方法を用いて行う。視覚的評価としては、集積の分布から4種のパターンに分類する(1: none, 2: diffuse, 3: focal, 4: focal on diffuse)方法を用い、3: focalと4: focal on diffuseパターンの集積を陽性と判断する。半定量的評価としては、Standardized uptake value (SUV)の最大値であるSUVmaxを用いる。SUVはPETカメラで測定した減衰補正後の集積放射能をその人の体重1kgあたりの投与放射能で除した値である。心筋及びリンパ節・肺病変の異常集積部位に関心領域を設定し求める。

さらに、治療が行われた症例においては、治療前後での集積の変化についても評価を行い治療効果判定における  $^{18}\text{F}$ -FLT PET の有用性を評価する。

#### 4 . 研究成果

$^{18}\text{F}$ -FLT PET 及び  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の両方の検査を行ったサルコイドーシス 20 症例 ( 内心臓サルコイドーシス 13 症例 ) における検討では、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET では、20 症例中 4 症例にびまん性集積を認め、診断に不適切な画像を呈したのに対し、 $^{18}\text{F}$ -FLT PET では 1 例も不適切な画像を呈した症例はなかった。 $^{18}\text{F}$ -FLT PET の視覚的な診断能は感度 92%・特異度 100%・正診率 95%で  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の感度 85%・特異度 100%・正診率 90%と比較して遜色ない結果であった。半定量的結果としては、心臓病変の  $^{18}\text{F}$ -FLT 集積は平均 SUVmax が  $3.14 \pm 0.89$  で、 $^{18}\text{F}$ -FDG 集積の  $8.45 \pm 3.50$  と比較すると優位に集積は低かった ( $p < 0.005$ )。さらに、ステロイド治療後にも  $^{18}\text{F}$ -FLT PET 及び  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の両方の検査が行われた 5 症例 10 心臓病変での検討では、治療後には全ての病変で  $^{18}\text{F}$ -FLT 及び  $^{18}\text{F}$ -FDG の SUVmax は優位に低下していた (それぞれ  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ )。それぞれの SUV の低下率 [( 治療前 SUVmax - 治療後 SUVmax ) / 治療前 SUVmax ] は  $^{18}\text{F}$ -FLT PET では 53%で  $^{18}\text{F}$ -FDG PET では 57%で、両者には有意差は認めなかった。

また、 $^{18}\text{F}$ -FLT PET 検査を行った心臓サルコイドーシス症例 17 例及び心臓疾患の既往のない症例 17 例を対象に行った検討では、心臓サルコイドーシス症例の心臓の異常集積は平均 SUVmax が  $2.93 \pm 0.55$  で、非心臓サルコイドーシス症例の平均 SUVmean は  $0.74 \pm 0.13$  で、有意に心臓サルコイドーシス症例の方が  $^{18}\text{F}$ -FLT の集積が高かった ( $p < 0.001$ )。また、両群には集積のオーバーラップはなく、SUV=1.45 をカットオフに用いた場合は感度、特異、診断能はいずれも 100%で、AUC は 1.0 と良好な結果であった。

一方で、研究中に心臓サルコイドーシスが疑われ  $^{18}\text{F}$ -FLT PET 及び  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の両方の検査を行った心筋炎の症例においては、1 例のみの経験ではあるが、心筋の炎症部位に focal type の  $^{18}\text{F}$ -FDG 集積を認めたが、 $^{18}\text{F}$ -FLT PET では異常集積は認めず、心筋炎の鑑別にも有用であると思われた。

$^{18}\text{F}$ -FLT PET は心臓サルコイドーシス診療において、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET より集積が低いものの、同程度の診断能および治療効果判定において利用できる可能性が示唆された。特に、半定量的評価である SUV を用いた場合の診断能は極めて高かった。さらに、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET に必要な厳格な前処置が不要な点においても  $^{18}\text{F}$ -FLT PET は有用であると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Norikane T, Yamamoto Y, Mitamura K, Tani R, Nishiyama Y.   | 4. 巻<br>45              |
| 2. 論文標題<br>False-Positive 18F-FDG and 18F-Fluorothymidine Uptake in a Patient With Round Atelectasis.  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Clin Nucl Med.   | 6. 最初と最後の頁<br>e158-e159 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1097/RLU.0000000000002864.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Konishi T, Norikane T, Yamamoto Y, Fujimoto K, Takami Y, Mitamura K, Okauchi M, Nishiyama Y.   | 4. 巻<br>N/A             |
| 2. 論文標題<br>The potential relationship between 18F-FDG uptake and wall shear stress in a patient with carotid artery disease.                                     | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>J Nucl Cardiol.  | 6. 最初と最後の頁<br>N/A       |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s12350-019-01957-9.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Fujimoto K, Norikane T, Yamamoto Y, Takami Y, Mitamura K, Okada M, Hatakeyama T, Kawanishi M, Nishiyama Y.   | 4. 巻<br>33              |
| 2. 論文標題<br>Association between carotid 18F-NaF and 18F-FDG uptake on PET/CT with ischemic vascular brain disease on MRI in patients with carotid artery disease. | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Ann Nucl Med.  | 6. 最初と最後の頁<br>907-915   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s12149-019-01403-3.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Norikane T, Ihara A, Yamamoto Y, Takami Y, Mitamura K, Tanaka K, Arai-Okuda H, Nishiyama Y.  | 4. 巻<br>印刷中             |
| 2. 論文標題<br>Regional 18F-FDG uptake indicates coronary artery anomaly in a middle-aged patient with no atherosclerosis risk.                                      | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>J Nucl Cardiol.  | 6. 最初と最後の頁<br>印刷中       |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s12350-019-01672-5  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Norikane T, Yamamoto Y, Takami Y, Mitamura K, Arai-Okuda H, Nishiyama Y.                    | 4. 巻<br>印刷中       |
| 2. 論文標題<br>One-stop shopping 18F-FDG PET/CT in a patient with vascular type Behcet's disease disease. | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Eur J Nucl Med Mol Imaging  | 6. 最初と最後の頁<br>印刷中 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00259-019-04293-9  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Norikane T, Yamamoto Y, Takami Y, Mitamura K, Tani R, Nishiyama Y.                                       | 4. 巻<br>印刷中       |
| 2. 論文標題<br>Occasionally increased 18F-FDG uptake in apical hypertrophic cardiomyopathy on serial follow-up PET/CT. | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>J Nucl Cardiol.  | 6. 最初と最後の頁<br>印刷中 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s12350-019-01623-  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Norikane T, Yamamoto Y, Hayuka K, Takami Y, Mitamura K, Arai-Okuda H, Tani R, Nishiyama Y. | 4. 巻<br>印刷中       |
| 2. 論文標題<br>Non-ECG gated CT in a case of takotsubo cardiomyopathy.                                   | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>J Cardiovasc Comput Tomogr.  | 6. 最初と最後の頁<br>印刷中 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jcct.2019.01.012   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Norikane Takashi, Yamamoto Yuka, Maeda Yukito, Noma Takahisa, Dobashi Hiroaki, Nishiyama Yoshihiro   | 4. 巻<br>7        |
| 2. 論文標題<br>Comparative evaluation of 18F-FLT and 18F-FDG for detecting cardiac and extra-cardiac thoracic involvement in patients with newly diagnosed sarcoidosis | 5. 発行年<br>2017年  |
| 3. 雑誌名<br>EJNMMI Research  | 6. 最初と最後の頁<br>69 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s13550-017-0321-0  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)  | 国際共著<br>-        |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Norikane Takashi、Yamamoto Yuka、Noma Takahisa、Nishiyama Yoshihiro | 4. 巻<br>25            |
| 2. 論文標題<br>Myocarditis with high 18F-FDG uptake and no 18F-FLT uptake      | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Nuclear Cardiology                                    | 6. 最初と最後の頁<br>691-692 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s12350-017-1052-3                      | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>則兼敬志                 |
| 2. 発表標題<br>心臓サルコイドーシスの核医学検査について |
| 3. 学会等名<br>第1回日本核医学会 中国・四国支部会   |
| 4. 発表年<br>2019年                 |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takashi Norikane  |
| 2. 発表標題<br>F-18 FLT PET/CT for therapeutic monitoring in patients with cardiac sarcoidosis: Comparison with F-18 FDG PET/CT. |
| 3. 学会等名<br>104th Scientific Assembly and Annual Meeting Radiological Society of North America (国際学会) (国際学会)                  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>則兼 敬志                              |
| 2. 発表標題<br>心サルコイドーシスの治療効果判定におけるFLT PETの有用性の検討 |
| 3. 学会等名<br>第53回 日本核医学会 中国四国地方会                |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takashi Norikane   |
| 2. 発表標題<br>Comparative evaluation of F-18 FLT PET/CT and F-18 FDG PET/CT in patients with newly diagnosed thoracic sarcoidosis. |
| 3. 学会等名<br>64th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)                                  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takashi Norikane   |
| 2. 発表標題<br>Detection and Monitoring of Cardiac and Extra-Cardiac Thoracic Sarcoidosis Using F-18 FLT PET/CT: Comparison with F-18 FDG PET/CT. |
| 3. 学会等名<br>103rd Scientific Assembly and Annual Meeting Radiological Society of North America (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>則兼 敬志                               |
| 2. 発表標題<br>胸部領域のサルコイドーシスにおけるFLT PETとFDG PETの比較 |
| 3. 学会等名<br>第52回 日本核医学会 中国四国地方会                 |
| 4. 発表年<br>2017年                                |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

|         |                           |                       |    |
|---------|---------------------------|-----------------------|----|
| 6. 研究組織 | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|---------|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|