

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07714

研究課題名（和文）去勢抵抗性前立腺癌のRa-223療法におけるNaF PET/MRの有用性検討

研究課題名（英文）Utility of NaF PET/MR for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer

研究代表者

野上 宗伸（Nogami, Munenobu）

神戸大学・医学部附属病院・特命准教授

研究者番号：30464267

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：過去5年間の研究により、全身PET/MRIの高速撮像のためのプロトコールが確立された。この研究では、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者の全身NaF PET/MRI撮像方法が確定された。また、PETのファントム試験により、高速撮像のための最適なパラメータ（値）が実証された。さらに、骨の減弱補正を加味した画像再構成の検討が行われ、深層学習を用いた骨の減弱補正法が従来の方法よりも正確な定量値を提供することが示された。これにより、去勢抵抗性前立腺癌の骨転移巣の正確な評価が可能になった。この研究は米国核医学会2022および欧州核医学会2022で発表され、Diagnostics誌にも掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の対象となる骨転移巣を有する去勢抵抗性前立腺癌をはじめ、長い時間安静を保つ事が難しい症例において、PET/MRI撮像の高速化は患者にとって有益となりうるとともに、検査の完遂率を向上させると考えられる。今回単純に高速化を狙うのではなく、従来法と比して定量値の精度や診断能を損なう事なく高速化を達成することが出来たため、今後のPET/MRIを用いた臨床検査において広く応用可能と考える。

研究成果の概要（英文）：Through a five-year investigation, a protocol for high-speed imaging using whole-body PET/MRI has been established. This study successfully determined the imaging method for whole-body NaF PET/MRI in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases, which is the focus of this research project. PET phantom tests were conducted on a PET/MRI device to examine fundamental image reconstruction. Multiple image reconstruction approaches under clinical conditions were explored to validate the optimal parameter (value) for the Bayesian Penalized Likelihood (BPL) method used for high-speed PET imaging. It was demonstrated that the previously determined optimal value remains optimal in the phantom tests. The findings were presented at the 2022 American Society of Nuclear Medicine and published in the journal "Diagnostics."

研究分野：核医学

キーワード：PET/MRI 高速撮像法 定量解析 BPL ZTE 深層学習

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

最近、Ra-223 を使用した内部放射線療法が去勢抵抗性の前立腺癌の再発と骨転移の治療法として認可された。海外の臨床試験では、Ra-223 が全生存期間を延長し、症候性骨関連イベントの発症を遅らせることが示された。しかし、治療の最適なタイミングや効果を向上させるための検討が不十分であり、治療適応や効果予測のための有用なバイオマーカーの開発が必要である。骨転移では、NaF による PET が従来の骨シンチグラフィよりも高い診断能を有する。Ra-223 も NaF と同様のイオン交換機構を利用して治療対象部位に放射線を放出する。全身 MRI は、骨病変の評価だけでなく、臓器転移の診断においても高い有用性を示している。

2. 研究の目的

本研究では、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象に、骨シンチグラフィ、CT、および NaF PET/MR を比較し、Ra-223 治療の適用判定における NaF PET/MR の有用性を検討する。NaF PET と拡散強調画像を含む全身 MRI を同時に収集できる PET/MR 装置を使用することで、従来の骨シンチグラフィと CT に比べて、Ra-223 治療の評価をより正確に行うことができると考えられる。この研究は、Ra-223 療法における PET/MR の有用性に関する初めての試みであり、国内外での適応および治療効果判定についての検討も行われていない。

3. 研究の方法

本試験は、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者において、NaF PET/MR の治療適応判定の有用性を検討する単群自己対照試験である。主要目的は、NaF PET/MR による治療前の適応診断と治療後の経過観察期間における治療効果判定との一致を調べることである。副次的には、NaF PET/MR の定量値と無増悪生存期間、治療効果判定と無増悪生存期間の相関、NaF PET/MR の定量値と無骨関連事象期間、治療効果判定と無骨関連事象期間の相関、および NaF PET/MR の定量値と PSA 値の変化量の相関を評価する。また、骨シンチグラフィと NaF PET/MR で得られた SUV の相違も評価する。総目標症例数は 30 例で、試験期間は治療準備期間 (1 ヶ月)、治療期間 (24 ヶ月) および経過観察期間 (3 ヶ月) から構成される。試験の最終治療効果判定は、治療終了後の経過観察期間における画像診断となる。多変量解析を用いて、NaF PET/MR の各評価項目と最終治療効果判定との相関を検討する。

4. 研究成果

(1) 概要

全身 PET/MRI 撮像のための至適プロトコールの確立法は、高速撮像を行いながら画質と定量性を担保する手法を開発出来、また複数の国際学会を含む学会発表を行うとともに英文誌への採択が得られた。MRI から骨を描出する ZTE による疑似 CT 生成と、これによる画像再構成が骨病変における PET の定量値を向上させるとする研究結果も、複数の国際学会を含む学会発表を行う事が出来た。しかし、本研究計画で用いる予定であった放射性医薬品フッ化ナトリウム (NaF) を合成する体制に遅延が生じたため、NaF PET/MRI による検討は行う事が出来なかった。この検討には放射性医薬品に精通した薬剤師が必要であり、特に院内では人的リソースが不足している。昨今の COVID-19 の流行に伴い、院内の薬剤師に関するリソース不足はさらに深刻となった。現時点では COVID-19 の流行も収束し、また他大学と共同で放射性医薬品を院内製造する体制作り着手しており、今後の本研究の進展が期待される。以下に、今回の研究期間の成果となる二つの研究結果について述べる。

(2) 全身 PET/MRI の高速撮像法の確立

本研究の目的は、PET/MRI の検査時間の長さを解消するため、ベイズ推定に基づくペナルティ付き尤度 (BPL) 再構成を使用した時間範囲を評価し、診断性能を従来の TOF-OSEM 再構成と比較することであった。

方法として、ファントムと臨床研究を用いて、異なる放射時間で定性的および定量的な評価を行った (図 1)。49 人の患者を対象に最適な値を評価し、156 人のがん患者を対象に病変検出および良

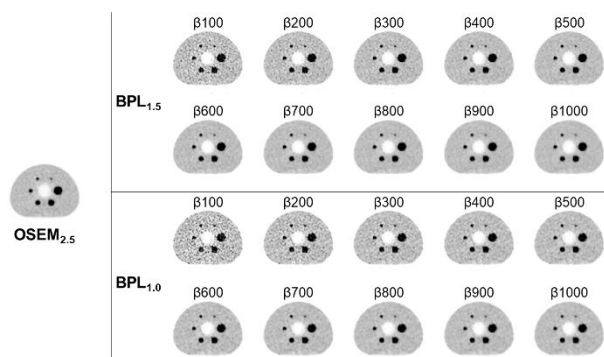


図 1

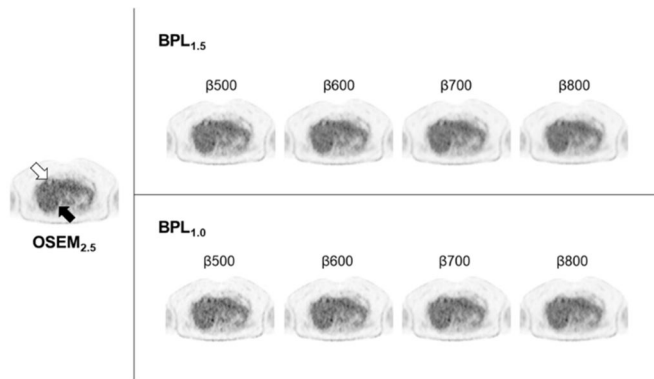


図 2

結論として、最適な値を用いた TOF-BPL は、1.5 分以下の時間での全身 PET/MRI 検査を可能にした。病変の鑑別能力は従来の TOF-OSEM と同等であり、2.5 分のスキャンと比較しても診断性能に差はなかった。

(3) 深層学習を併用した ZTE 法 MRI による骨成分の PET 減弱補正法の確立

本研究の目的は、PET/MRI の減弱補正 (AC) において、偽 CT を使用した深層学習による手法が困難であるという課題を解決することである。被験者の呼吸位相や体位、スキャナベッドの形状の違いにより、トレーニング用の画像データを完全に対にすることは難しい。さらに、対にならないトレーニングデータを使用する従来の敵対的生成ネットワーク (GAN) は、生成された偽 CT に顕著な変形を生じてしまうため、減弱補正に用いることは出来ない。今回は層インスタンス正規化を適応的に使用した教師なし GAN (U-GAT-IT) とモダリティ独立近傍記述子 (MIND) を組み合わせて、PET/MRI の減弱補正のための偽 CT を生成する事である。

方法として、フルオロデオキシグルコース (FDG) PET/MRI を受けた 125 人の患者のデータを後ろ向きに分析した。すべての ZTE 画像は大視野でスキャンされ、中央周波数調整により in-phase

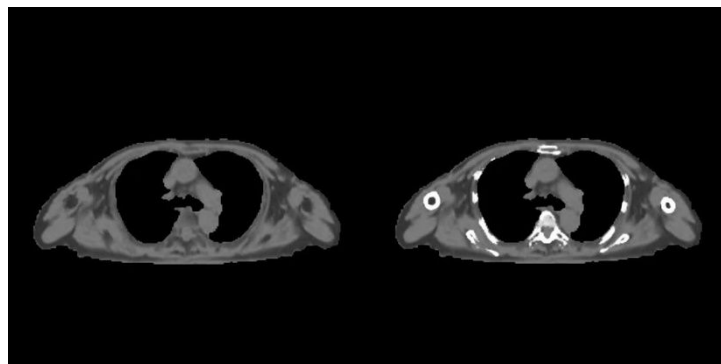


図 4 MRACDixon MRACZTE

となる様に再構成された。対にならないトレーニング画像データには、バイアス補正された ZTE 画像 (n=100) と PET/CT の CT コンポーネント (n=100) が含まれており、偽 CT 生成のための U-GAT-IT/MIND モデルのトレーニングに使用された。対になるトレーニング画像データの構築には、人による注釈 (annotation) は行われなかった。ペアリングされた ZTE PET/MRI と PET/CT の 25 例を使用して、減弱補正後の standardized uptake value (SUV) の検証を行った。胸部領域の骨の平均 SUV (SUV_{mean}) と肝臓の SUV_{mean} は、それぞれ偽 CT 上の骨のセグメンテーションと肝臓の固定 ROI の配置によって測定された。骨のセグメンテーションマップを従来の 2-point Dixon による減弱補正マップに融合した MRI ベースの減弱補正マップ (MRACZTE) を作成し、オフラインのワークステーションで PET 再構成に適用した (図 4)。Bland-Altman プロットと分散分析を使用して、SUV_{mean} の MRACDixon、MRACZTE、および CT による減弱補正 (CTAC) 間を比較した。

結果として、MRACZTE と CTAC の骨の SUV_{mean} の平均差は、MRACDixon と CTAC の差よりも有意に小さかった。MRACZTE による骨と肝臓の SUV_{mean} は、MRACDixon よりも有意に大きかった。

結論として、偽 CT に骨成分を含む減弱補正マップは、CT ベースの減弱補正と比較して骨の SUV の差が小さかった。また従来の骨成分のない減弱補正マップを使用した場合と比べ、骨成分を湯数する減弱補正マップでは骨と肝臓の SUV が上昇傾向にあった。

性と悪性の病変の鑑別のための診断性能を評価した。

結果として、1.5 分以上の収集時間の場合、BPL 再構成はガイドライン推奨値を満たしていた。また、最適な値を用いた BPL 再構成では、2.5 分のスキャン値を上回る CR と RC が得られた。また、1.5 分および 1.0 分のスキャンにおいて、値が 500 から 600 および 600 から 700 の範囲にある場合、診断能力に有意な差は見られなかった (図 3)。

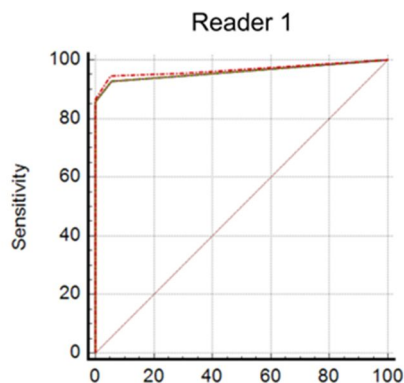


図 3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yokoo Shiho, Zeng Feibi, Nogami Munenobu, Ueno Yoshiko R., Murakami Takamichi	4. 巻 47
2. 論文標題 FDG PET/MRI in Synchronous Uterine Adenocarcinoma and Leiomyosarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 e452 ~ e454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000004144	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nogami Munenobu, Zeng Feibi, Inukai Junko, Watanabe Yoshiaki, Nishio Mizuho, Kanda Tomonori, Ueno Yoshiko R., Sofue Keitaro, Kono Atsushi K., Hori Masatoshi, Ohnishi Akihito, Kubo Kazuhiro, Kurimoto Takako, Murakami Takamichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Physiological skin FDG uptake: A quantitative and regional distribution assessment using PET/MRI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0249304	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Zeng Feibi, Nogami Munenobu, Ueno Yoshiko R., Kanda Tomonori, Sofue Keitaro, Kubo Kazuhiro, Kurimoto Takako, Murakami Takamichi	4. 巻 30
2. 論文標題 Diagnostic performance of zero-TE lung MR imaging in FDG PET/MRI for pulmonary malignancies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 4995 ~ 5003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-020-06848-z	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Zeng Feibi, Nogami Munenobu, Shirai Taiichiro, Zen Yoh, Murakami Takamichi	4. 巻 5
2. 論文標題 Diffusion-Weighted Imaging Shows a False-Negative Finding for Bone Marrow Involvement on 18F-FDG PET/MRI in a Patient With Malignant Lymphoma After Blood Transfusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 361 ~ 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000002052	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Junko Inukai Inoue, Munenobu Nogami, Miho Tachibana, Feibi Zeng, Tatsuya Nishitani, Kazuhiro Kubo, Takamichi Murakami	4. 巻 13(11)
2. 論文標題 Rapid Whole-body FDG PET/MRI in Oncology Patients: Utility of Combining Bayesian Penalized Likelihood PET Reconstruction and Abbreviated MRI	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics13111871	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

[学会発表] 計14件(うち招待講演 0件/うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Junko Inukai, M.D.1), Munenobu Nogami, M.D., Ph.D., FANMB2), Feibi Zeng, M.D.1), Atsushi K. Kono, M.D., Ph.D. 1), Kazuhiro Kubo, RT2), Takamichi Murakami, M.D., Ph.D.1)
2. 発表標題 Detecting and differentiating capability of quick whole-body scan for FDG PET/MRI in oncology: Utility of combination of the Bayesian penalized likelihood PET reconstruction and abbreviated whole-body MRI
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 Munenobu Nogami, M.D., Ph.D., FANMB1), Hidetoshi Matsuo1), Mizuho Nishio1), Feibi Zeng1), Junko Inukai1), Takako Kurimoto3), Kazuhiro Kubo1) and Takamichi Murakami1)
2. 発表標題 Zero-TE MRI-based attenuation correction for chest FDG PET/MRI with deep learning using unpaired PET/CT data: Quantitative analysis for difference in values of normal organ and malignant lesions
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 J. Inukai1, M. Nogami1, F. Zeng1, M. Tachibana1, T. Kurimoto2, K. Kubo1, T. Murakami1
2. 発表標題 Assessment of the detection and differentiation capability of lung metastasis and the precision in fused images: Comparison between FDG PET/CT and PET/MRI with Zero-echo time (ZTE)
3. 学会等名 European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 Munenobu Nogami, M.D., Ph.D., FANMB1), Hidetoshi Matsuo1), Mizuho Nishio1), Miho Tachibana1), Junko Inukai1), Feibi Zeng1), Takako Kurimoto2), Kazuhiro Kubo1) and Takamichi Murakami1)
2. 発表標題 Zero-TE vs 2-point Dixon MRI-based Attenuation Correction for Chest FDG PET/MRI with Deep Learning: Comparison of Quantitative Values on Pseudo CT and Reconstructed PET data
3. 学会等名 European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Munenobu Nogami, M.D., Ph.D., FANMB1), Hidetoshi Matsuo1), Mizuho Nishio1), Feibi Zeng1), Junko Inukai1), Miho Tachibana1), Takako Kurimoto3), Kazuhiro Kubo1) and Takamichi Murakami1)
2. 発表標題 深層学習を用いたZTE MRIによる胸部PET/MRIの吸収補正に関する定量的検証
3. 学会等名 第61回日本核医学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Munenobu Nogami, Hidetoshi Matsuo, Mizuho Nishio, Feibi Zeng, Junko Inukai, Florian Wiesinger, Sandeep Kaushik, Takako Kurimoto, Kazuhiro Kubo and Takamichi Murakami
2. 発表標題 Zero-TE MRI-based attenuation correction for chest FDG PET/MRI: A feasibility study of deep learning approach using unpaired PET/CT data
3. 学会等名 European Association of Nuclear Medicine 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Munenobu Nogami, Feibi Zeng, Junko Inukai, Yoshiaki Watanabe, Mizuho Nishio, Tomonori Kanda, Keitaro Sofue, Atsushi K. Kono, Kazuhiro Kubo, Takako Kurimoto, and Takamichi Murakami
2. 発表標題 Physiological FDG uptake of the human skin: Quantitative and regional assessment of repeatability, gender difference, and age-dependency on SiPM PET/MRI
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名	Munenobu Nogami, Hidetoshi Matsuo, Mizuho Nishio, Feibi Zeng, Junko Inukai, Florian Wiesinger, Sandeep Kaushik Takako Kurimoto, Kazuhiro Kubo and Takamichi Murakami
2. 発表標題	胸部PET/MRIの吸収補正：別症例のCTを用いてZTEから偽CTを深層学習により作成する検討
3. 学会等名	第60回日本核医学会総会
4. 発表年	2020年～2021年

1. 発表者名	Munenobu Nogami, Feibi Zeng, Junko Inukai, Yoshiaki Watanabe, Mizuho Nishio, Tomonori Kanda, Keitaro Sofue, Atsushi K. Kono, Kazuhiro Kubo, Takako Kurimoto, Takamichi Murakami
2. 発表標題	Physiological FDG uptake of the human skin: Quantitative and regional assessment of repeatability, gender difference, and age-dependency on SiPM PET/MRI
3. 学会等名	Society of Nuclear Medicine 2020 (国際学会)
4. 発表年	2020年～2021年

1. 発表者名	Junko Inukai, Munenobu Nogami, Feibi Zeng, Yoshiaki Watanabe, Mizuho Nishio, Tomonori Kanda, Keitaro Sofue, Atsushi K. Kono, Kazuhiro Kubo, Takamichi Murakami
2. 発表標題	Diagnostic performance of rapid whole-body FDG PET/MRI in oncology patients: Assessment of optimal beta-value for block sequential regularized expectation maximization (BSREM) reconstruction and combination of whole-body MR sequences
3. 学会等名	Society of Nuclear Medicine 2020 (国際学会)
4. 発表年	2020年～2021年

1. 発表者名	Munenobu Nogami, Feibi Zeng, Yoshiko R. Ueno, Tomonori Kanda, Keitaro Sofue, Kazuhiro Kubo, Takamichi Murakami
2. 発表標題	High-speed whole-body scan for FDG PET/MRI: optimized beta-value of BSREM reconstruction
3. 学会等名	第59回日本核医学会総会
4. 発表年	2019年～2020年

1. 発表者名 Munenobu Nogami, Feibi Zeng, Yuichi Wakabayashi, Yoshiko Ueno, Tomonori Kanda, Keitaro Sofue, Takako Kurimoto, Kazuhiro Kubo, Takamichi Murakami
2. 発表標題 Reproducibility of texture features with block sequential regularized expectation maximization (BSREM) reconstruction on FDG PET/MR
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Munenobu Nogami, Feibi Zeng, Yoshiko R. Ueno, Tomonori Kanda, Keitaro Sofue, Kazuhiro Kubo, Takamichi Murakami
2. 発表標題 Optimized beta-value of block sequential regularized expectation maximization (BSREM) reconstruction for rapid whole-body scan on FDG PET/MRI
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Munenobu Nogami, Feibi Zeng, Yuichi Wakabayashi, Yoshiko R. Ueno, Tomonori Kanda, Keitaro Sofue, Takako Kurimoto, Kazuhiro Kubo, Takamichi Murakami
2. 発表標題 Impact of respiratory-gated MR attenuation correction and PET reconstruction algorithm on FDG PET/MR
3. 学会等名 第58回日本核医学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (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
---------	---------