

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591329

研究課題名（和文）高分解能・高感度型乳腺用 PET による乳癌の診断

研究課題名（英文）Diagnostic imaging of breast cancer using newly-developed dedicated PET scanners.

研究代表者

中本裕士（NAKAMOTO YUJI）

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：20360844

研究成果の概要（和文）：

乳房専用に開発されたポジトロン放出断層撮像法装置は検出器の形状から C 型と O 型の 2 種類あり、乳癌に対する感度は、患者別でそれぞれ 81%(92%)、84%(95%)、病変別で 78%(89%)、81%(92%)であった（括弧内は撮像範囲外の病変を除いて算出）。比較的大きな病変を対象としたために全身用 PET/CT に対する診断精度上の優位性は得られなかったが、描出された画像は病理組織をよりの確に反映したものであった。この画像で得られる定量値や予後予測能は今後の課題である。

研究成果の概要（英文）：

Two newly-developed dedicated PET scanners (dbPET-C and dbPET-O) are clinically feasible, with sensitivities of 81%(92%) and 84%(95%), respectively, in patient-basis, and 78%(89%) and 81%(92%), respectively, in lesion-basis. (Results after excluding lesions out of scanning range are shown in parentheses) Although superiority of diagnostic performance of these scanners were not demonstrated partly because patients had relatively larger tumors, more precise histopathologic information was provided when lesions were depicted. Further investigations are required to evaluate the quantitative parameters and prognostic values acquired by this modality.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,000,000	300,000	1,300,000
23年度	700,000	210,000	910,000
24年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：放射線医学

キーワード：フルオロデオキシグルコース、画像診断、乳癌、早期発見、高感度、高分解能

1. 研究開始当初の背景

乳癌は女性の罹患率の高い悪性疾患の一つであり、現在でも高い致死率を有している。根治のためには病巣を早期に発見し、治療につなげることが重要であるが、触診、超音波、マンモグ

ラフィ、CT、MRI を用いたとしても早期の小病変をとらえることには限界がある。画像診断の一つ、ポジトロン放出断層撮像法(PET)検査のこの 10 年間の臨床への普及は著しく、乳癌の診断に関しては、平成 14 年度より保険適用を受けている。

フルオロデオキシグルコース(FDG)を薬剤として、腫瘍検索に行われるFDG-PET検査では、ポジトロン核種であるフッ素-18で標識されたブドウ糖の類似物質FDGを投与し、糖代謝の亢進を画像化することで病変が可視化される。さらに最近では、PETによる代謝画像とCTによる形態画像がほぼ同時に得られるPET/CT装置が普及し、FDGの集積部位を形態の裏付けとともに診断できる。しかしながら、従来のPET装置では空間分解能の制約のため、微小病変の描出は困難であり、FDGの集積が乏しい低悪性度の腫瘍は、がん病巣の存在を認識するための十分なコントラストが得られず、診断できなかった。これらの欠点を克服するために、高解像度、高感度型の乳房用近接撮像型のPETシステム(dedicated-breast PET, dbPET)が試作された。乳房専用のPETカメラは北米やヨーロッパでも作られているが、今回我が国で新規に開発されたのは、座位型(C型)および伏臥位型(O型)の2種類である。楽な姿勢で検査を可能とする座位型、CTやMRIのような形態画像との融合画像の作成を前提としているのが後者の伏臥位型で、いずれも従来のマンモグラフィにおける乳房を挟み込む苦痛を排除できるように設計されている。2種類の乳房専用PET装置の諸元を表1.に示す。この2つの乳房用PET装置がどの程度の診断精度を有するのか、実際の乳癌患者を対象に検査を行うことで実証する必要がある。

表1. 乳房専用PET装置の諸元表

	C型	O型
検出器の配列	全周性	一部欠損
検出器モジュール数	36	24
体軸方向視野	155.5 mm	105 mm
横断面視野	183 mm	216 mm
時間分解能	1.2 nsec	1.2 nsec
空間分解能	<2 mm	<2 mm
最大計数率	763kcps	300 kcps

2. 研究の目的

dbPETの様々な性能評価を施行すること、また実際に乳癌が診断されている、あるいは疑われている患者に適用することで、どの程度の診断精度を有するのか検証することを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) ファントム実験を通じてdbPETの基本性能を評価する。
- (2) 乳癌が疑診あるいは確診のもとで病期診断目的に全身用PET/CTが依頼された患者に対し、C型、O型あるいはその両方のdbPET装置を用いて乳房の撮像を行い、再構成された画像を定性的に診断し、最終診断をもとに診断精度を算出する。
- (3) dbPETの定量値に関し基礎的な検討を行う。

4. 研究成果

(1) ファントム実験等による基礎的検討

Mini Derenzo ファントム(図1)、直径173mmの円柱の中に直径1, 2, 3, 4, 5, 6, 11 mmの棒状の線源の入ったHot rod ファントム、および径3, 4, 5, 6mmの4つの線源を有する乳房ファントム(図3)にFDG溶液を注入して撮像した。

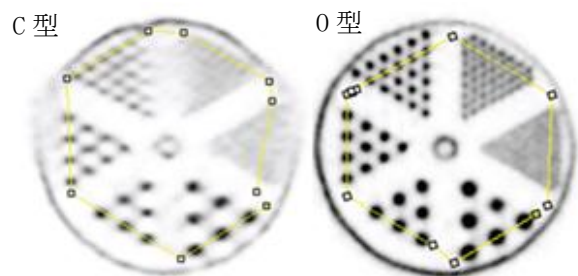


図1. Mini Derenzo ファントム (左:C型, 右:O型).

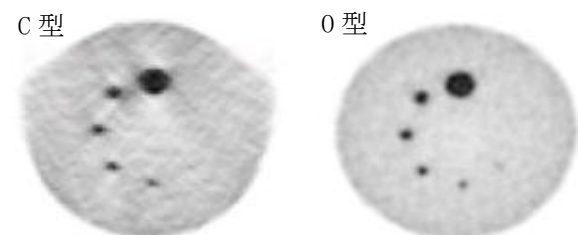


図2. バックグラウンドとの比を4:1に調整したHot rod ファントム (左:C型, 右:O型).

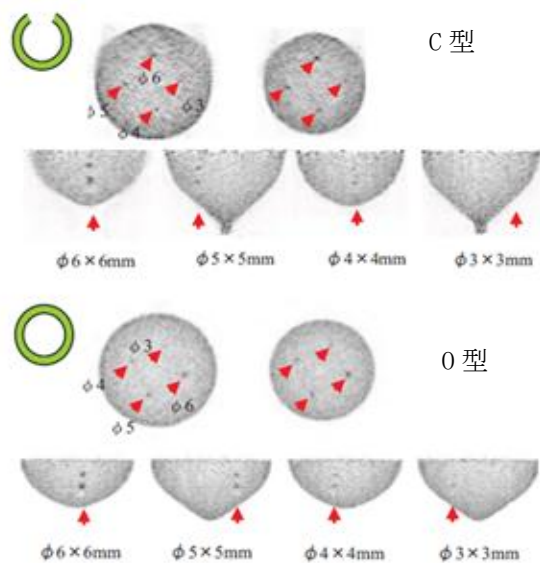


図 3. 乳房ファントム (上段:C 型, 下段:O 型).

図 1-3 に示すように C 型は O 型に比し若干ノイズが大きく、小さな線源の描出は不明瞭であった。検出器が一部欠けているためと考えられた。

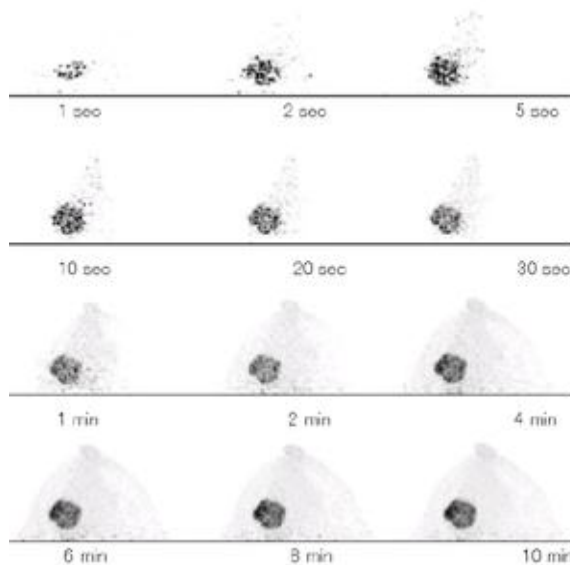


図 4. 収集時間による dbPET(O型)画像の相違。

次に至適撮像条件を決定するために 1 分ごとのリストモードにてデータを収集し、1, 2, 4, 6, 8, 10 分間の収集データを用いて画像再構成を行い、10 分収集の画像と遜色ない画像が何分後に得られるかを 2 名の画像診断医が検討した。この結果、O 型、C 型ともに 4-6 分間の収集以降

は画質に大きな差が見られないことを確認し(図 4)、以後の臨床画像は片側 5 分収集にて撮像することにした。

(2) dbPET の診断精度

2009 年 11 月より 2012 年 9 月まで、全身用 PET/CT および 2 種類あるはいずれかの dbPET を用いて撮像した 175 人の女性患者(年齢 26-89 歳、平均 55 歳)を対象に診断精度を解析した。最終診断の確定は生検および術後の病理組織学的検索に基づき、組織学的に乳癌が陰性であった場合には、その後の最低半年間の経過観察にて決定した。175 人中、170 人に 198 個の乳癌が病理組織学的に証明され、3 人は良性のみ、2 人は atypical ductal hyperplasia であった。感度は患者単位、病変単位で解析し、特異度は乳房単位で解析した。atypical ductal hyperplasia は良性・悪性の区別が難しいため、除外して算出した。片側に多数の病変がある場合は、病理との対比が可能な 2 病変に限って評価した。

dbPET の画像は、C 型・O 型ともに病理像に近い微細な内部性状が描出される傾向にあり(図 5)、通常の全身用 PET 装置では分離描出が困難な病変の描出(図 6)や正常乳腺と周囲の脂肪とのコントラストも観察できた。

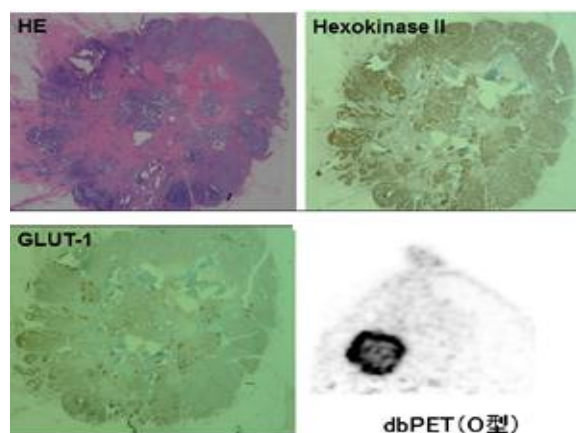


図 5. dbPET の画像と免疫染色との対比。

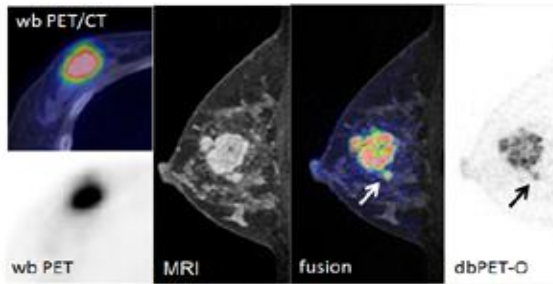


図 6. 全身用 PET では一塊となった集積が dbPET では分離描出(矢印)された症例.

一方、非浸潤性乳管癌いわゆる DCIS (Ductal carcinoma in situ) を含む微小乳癌の検出においては MRI を凌駕する検出能は得られておらず、極小病変の検出にも限界があった。乳癌に対する C 型および O 型の乳房専用 PET 装置の感度は、患者別でそれぞれ 81%、84%、病変別で 78%、81% であり、O 型がわずかに優れていた。ファントム実験でも示したように、C 型は O 型と比較してややノイズが強くなる傾向にあり、このノイズによる信号雑音比の低下が一因と考えられた。胸壁に近い深部に存在する腫瘍は、撮像範囲外となって描出されない病変も存在したため、これらの病変を除外して診断精度を算出すると、患者別で 92%、95%、病変別で 89%、92% であった。偽陽性は少なく、特異度は両者ともに高かった。診断精度を表 2 にまとめた。

表 2. 乳房専用 PET 装置の診断精度

	C 型	O 型
感度		
(患者単位)		
全症例	81%(130/160)	84%(142/170)
撮像範囲内のみ	92%(130/142)	95%(142/150)
(病変単位)		
全病変	78%(145/185)	81%(161/198)
撮像範囲内のみ	89%(145/163)	92%(161/175)
非浸潤性乳管癌のみ	57%(4/7)	71%(5/7)
特異度 (乳房単位)	96%(134/139)	97%(139/144)

今回の検討では機械自体は高感度・高分解

能のパフォーマンスを有しているにもかかわらず、実際の乳癌の描出では、感度は高くなかった。いくつかの理由が考えられ、その一つは撮像範囲外病変の存在である。撮像範囲の制約により特に胸壁に近い病変は描出されない場合がある。また今回の母集団は乳癌が疑診・あるいは確認の上で全身用 PET/CT を依頼された患者であり、すでに病変がとらえられている、すなわちサイズ(平均 23mm)の大きな腫瘍が多く含まれていたのも理由の一つと考えられた。このため検診のような不特定多数に行い、小病変や DCIS が多く含まれる状況でどのような結果となるのか、引き続き検討を続けていく必要がある。

今後の検討課題の一つに、dbPET 上の集積パターンによる予後予測の可能性がある。表 3 に示すように、dbPET でリング状集積を呈した症例の頻度は病理組織学的グレードの高い群で高かった。また subtype 別に分類すると Triple negative 群で多く出現する傾向にあった。一方で、全身用 PET/CT ではこのような所見は得られなかった。すなわち、dbPET で得られる乳癌の描出パターンが、予後に対して何らかの情報を与える可能性が示唆される。リング状集積をみとめた群が認めない群よりも再発リスクや生存において予後不良の因子とならないか、現在症例を追跡している。

表 3. dbPET 上のリング状集積の有無と病理所見

リング状集積	有	無
Histological grade	$p=0.03$	
Grade 1	2	13
Grade 2	9	38
Grade 3	7	7
Subtype	$p=0.07$	
Luminal A	3	27
Luminal B	7	20
HER2	2	4
Triple negative	6	7

(3) 定量値の検討

dbPET 装置は外部線源や CT をもたないため、全身用 PET/CT 装置のような吸収補正用のトランスミッションスキャンを行うことはできない。したがってエミッションスキャンで得られる乳房の輪郭を抽出し、乳房全体を比重の均一な臓器と考え、ソフトウェア的に吸収補正を行う技術も開発している。図 7 に示す通り、吸収補正の有無によらず定量値は比較的一致する傾向にあったが、初期検討では 3 例に比較的大きな乖離が見られた。これらの病変の原因は、輪郭抽出のエラーにより適切な μ マップが作成できなかったため、あるいはノイズによる誤差のためと考えられた。今後治療効果判定をより客観的に行うためには、PET 上の定量値の再現性や、より適切な吸収補正を行うためのアルゴリズムの改良を継続する必要がある。

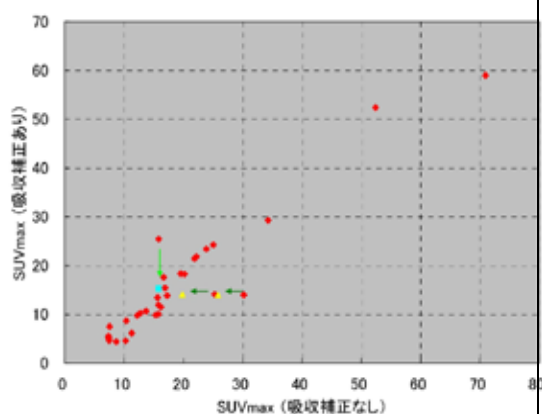


図 7. 吸収補正の有無による定量値の関係。

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 11 件)

- ① Nakamoto Y, et al (著者 5 人、1 番目)、Inhomogeneous bone marrow uptake caused by G-CSF mimics multiple bone metastases on FDG-PET、Clin Nucl Med、査読有、Vol.35、No.2、2010、74-76 doi: 10.1097/RLU.0b013e3181c7bf4e.
- ② Suga T, Nakamoto Y, et al (著者 8 人、2 番目)、Prevalence of positive FDG-PET findings in patients with high CEA levels、

Ann Nucl Med、査読有、Vol.24、No.6、2010、433-439

doi: 10.1007/s12149-010-0387-5.

- ③ Matsuo Y, Nakamoto Y, et al (著者 12 人、2 番目)、Characterization of FDG-PET images after stereotactic body radiation therapy for lung cancer、Radiother Oncol、査読有、Vol.97、No.2、2010、200-204 doi: 10.1016/j.radonc.2010.04.011.
- ④ Nakamoto Y, et al (著者 6 人、1 番目)、Is contrast material needed after treatment of malignant lymphoma in positron emission tomography/computed tomography?、Ann Nucl Med、査読有、Vol.25、No.2、2011、93-99 doi: 10.1007/s12149-010-0429-z.
- ⑤ Iima M, Nakamoto Y, et al (著者 9 人、2 番目)、Clinical performance of 2 dedicated PET scanners for breast imaging: initial evaluation、J Nucl Med、査読有、Vol.53、No.10、2012、1534-1542 doi: 10.2967/jnumed.111.100958.
- ⑥ Suga T, Nakamoto Y, et al (著者 11 人、2 番目)、Clinical value of FDG-PET for preoperative evaluation of endometrial cancer、Ann Nucl Med、査読有、Vol.25、No.4、2011、269-275 doi:10.1007/s12149-011-0474-2.
- ⑦ Nakatani K, Nakamoto Y, Togashi K. Utility of FDG PET/CT in IgG4-related systemic disease、Clin Radiol、査読有、Vol.67、No.4、2012、297-305 doi: 10.1016/j.crad.2011.10.011.
- ⑧ Kawada K, Nakamoto Y, et al (著者 9 人、2 番目) Relationship between 18F-fluorodeoxyglucose accumulation and KRAS/BRAF mutations in colorectal cancer、Clin Cancer Res、査読有、Vol.18、No.6、2012、1696-1703 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1909.
- ⑨ Miyake KK, Nakamoto Y, Togashi K, Dual-time-point 18F-FDG PET/CT in patients with colorectal cancer: clinical value of early delayed scanning、Ann Nucl Med、査読有、Vol.18、No.6、492-500 doi: 10.1007/s12149-012-0599-y.
- ⑩ Nakatani K, Nakamoto Y, et al (著者 6 人、1 番目)、Roles and limitations of FDG PET in pediatric non-Hodgkin lymphoma、Clin Nucl Med、査読有、Vol.37、No.7、2012、656-662 doi: 10.1097/RLU.0b013e318238f72b.

- ⑪ Nakamoto Y, et al (著者 8 人、1 番目)
Clinical value of (11)C-methionine PET/CT
in patients with plasma cell malignancy:
comparison with (18)F-FDG PET/CT. Eur J
Nucl Med Mol Imaging. 査読有、Vol.40、
No.5、2013、708-715
doi: 10.1007/s00259-012-2333-3.

[学会発表] (計9件)

- ① 中本裕士, 石津浩一、三宅可奈江、富樫
かおり. 高分解能・高感度型乳腺用PET装
置の初期使用経験. 第50回日本核医学
会学術総会 大宮ソニックシティ さいたま
埼玉県 2013.11.13
- ② 井上美香、中本裕士, 川瀬滋人. マンモ
PET 検査の安楽度および撮像範囲の検
討: 乳腺 MRI との比較. 第52回日本核医
学会学術総会第50回日本核医学会学術
総会 大宮ソニックシティ さいたま 埼玉県
2013.11.13
- ③ Yuji Nakamoto. Current topics of positron
emission tomography in breast cancer.
Kyoto Breast Cancer Consensus
Conference 2011 international convention.
Kyoto International Conference Center
Kyoto Kyoto 2011.4.14
- ④ Yuji Nakamoto, et al (著者 5 人、1 番目)
Diagnostic performance of newly-developed
PET scanners for breast imaging. SNM 2011
Annual Meeting. San Antonio Convention
Center, San Antonio, USA, 2011.6.6
- ⑤ Mika Inoue, Yuji Nakamoto, et al (著者 6
人、2 番目) Performance characteristics of
a new development dedicated breast PET
scanner evaluated with the NEMA NU
2-2008 standard. SNM 2011 Annual
Meeting. San Antonio Convention Center,
San Antonio, USA, 2011.6.7
- ⑥ Yuji Nakamoto, et al (著者 4 人、1 番目)
Diagnostic accuracy of two dedicated PET
scanners for breast imaging. SNM 2012
Annual Meeting. Miami Beach Convention
Center, Miami Beach, USA, 2012.6.9-13.
- ⑦ Shotaro Kanao, Yuji Nakamoto, et al (著者
10 人、2 番目) Distribution pattern
assessment by dedicated breast PET and
whole body PET/CT scanners in breast
cancer. SNM 2012 Annual Meeting. Miami
Beach Convention Center, Miami Beach,
USA, 2012.6.9-13.
- ⑧ 中本裕士. ランチョンセミナー: 乳房専用
PET 装置による乳癌の画像診断. 第52回
日本核医学会学術総会 さっぽろ芸術文

化の館/ロイトン札幌 札幌 北海道
2012.10.11

- ⑨ 中本裕士ら, (著者 7 人、1 番目) 新型乳房
専用 PET 装置の診断精度. 第52回日本
核医学会学術総会 さっぽろ芸術文化の館
/ロイトン札幌 札幌 北海道 2012.10.12

[図書] (計 5 件)

- ① 中本裕士. 画像診断. みんなに役立つ 悪
性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版. 押味和
夫編、145-153
- ② 中本裕士. 悪性リンパ腫の FDG-PET/CT.
放射線医学 核医学・PET・SPECT 小須田
茂編、101-108, 2012
- ③ 中本裕士. NET の局在診断、ソマトスタチン
受容体シンチグラフィ(SRS). コンセンサス癌
治療 11;162-164, 2012
- ④ 中本裕士. PET(/CT), SPECT(/CT)検査の
動向と臨床現場からのメッセージ. インナー
ビジョン 27;2-5, 2012
- ⑤ 中本裕士. 乳房専用近接型 PET 装置を用
いた乳癌の画像診断. 日本臨床 70(suppl
7):349-353, 2012

6. 研究組織

(1)研究代表者

中本 裕士 (NAKAMOTO YUJI)
京都大学大学院・医学研究科・講師
研究者番号:20360844

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

石津 浩一 (ISHIDU KOICHI)
京都大学大学院・医学研究科・准教授
研究者番号:50314224

河嶋 秀和 (KAWASHIMA HIDEKAZU)
国立循環器病研究センター・画像診断医学
部・室長
研究者番号:70359438

光森 通英 (MITSUMORI MICHIHIDE)
京都大学大学院・医学研究科・准教授
研究者番号:10263089

上野 貴之 (UENO TAKAYUKI)
京都大学大学院・医学研究科・助教
研究者番号:40452362