

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591793

研究課題名(和文) 18F コリン-PET を中心とする複合的分子イメージングによる前立腺癌診断の検討

研究課題名(英文) Diagnosis of prostate cancer by the combined molecular imaging focused on [18F]choline-PET

研究代表者

坂本 攝 (Setsu, Sakamoto)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：40344402

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000 円、(間接経費) 810,000 円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌は人口高齢化に伴い、今後も更に増加が予想される。PET(ポジトロン断層撮像法)の新しい癌診断用トレーサー[18F]コリンによるPETを前立腺癌あるいは疑いで治療開始前の計71名、再発診断目的でも8件実施した。前立腺局所診断はほぼMRIと同等、遠隔転移の診断は概ね良好であった。再発が疑われて[18F]コリン-PETを必要とする方が予想以上に少なく、途中で対象を拡大したが、それでも3年の研究期間の間では再発診断における有用性を満足な解析ができる症例数が得られておらず、今後継続する。前立腺の部位以外に、予期しなかった悪性腫瘍として肺癌が偶発的に発見された症例を2例経験した。

研究成果の概要(英文)：As the country's population grows older, increase of prostate cancer is expected in future. We performed PET with the tracer [18F] fluorocholeline (FCh) for 71 patients with strong suspicion of having prostate cancer, who were pathologically examined later, and for 8 patients with a suspicion of recurrence. The diagnostic performance of FCh-PET was equivalent to that of MRI, and the diagnosis of the distant metastasis by FCh-PET was almost good. There was much little number of patients requiring the FCh-PET for searching recurrence than anticipated. So we could hardly perform analysis for diagnostic ability of FCh-PET on the recurrence of prostate cancer during the three year study period, and will continue to get more patients who requires to be diagnosed whether there is recurrence or not. We experienced two cases (out of 79 scans) with unexpected lung cancer incidentally detected by FCh-PET.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：前立腺癌 画像診断 ポジトロン断層撮像 [18F]コリン MRI

1. 研究開始当初の背景

本邦は高齢化社会を迎えて久しく、死因の約 1 / 3 は悪性腫瘍である。前立腺癌は増加傾向にある悪性腫瘍で、2010 年には男性の死因で肺癌に次いで第 2 位を占めると予想されている。前立腺特異抗原 (Prostatic specific antigen, PSA) による検査によって比較的早期に発見される例も増えているが、進行した状態で発見される症例も依然多い。前立腺癌の治療は、外科的療法、放射線療法、内分泌 (ホルモン) 療法、化学療法、レーザー治療などがある。これらは年齢や Activity of daily life (ADL)、治療後の排尿機能、性機能などの生活の質 (Quality of life) を考慮し、単独あるいは組み合わせて実施される。

この治療方針を決定する際に、正確な診断を元に治療方針を決定することが重要である。MRI をはじめ、種々の画像診断モダリティを用いて診断される。形態学的な情報のみならず、ポジトロン断層撮像法 (Positron Emission Tomography, PET) の機能画像としての情報を加味して診断することで、治療方針が変わりうる事が多くの腫瘍で報告されている。ただし、前立腺癌は、最も使用されているブドウ糖の類似体の [18F]フルオロデオキシグルコース (FDG) では高集積を示さず、偽陰性となりやすい悪性腫瘍である。今後の前立腺癌罹患率の増加を考慮すると、FDG を補完する新しい PET 用薬剤の導入が望まれている。[11C]-コリンという PET 用薬剤が開発され、前立腺癌の診断において有用であることが示されている。ただし、[11C]コリンは半減期が 20 分と短く、1 回の合成で行える検査は 2 から 3 検査と限られてしまうだけでなく、サイクロトロンを有し自施設内で合成できる施設でしか検査を行えず、その後の発展を期待しがたい欠点がある。より長い半減期 110 分の [18F]標識の [18F]コリン薬剤を導入することにより、臨床の場に活用しやすい利点があり海外では [18F]コリン-PET に

よる先行研究がなされており、特に中等度から高リスクの前立腺癌で術前診断 (Beheshti M から Radiology 254: 925-933, 2010)、再発診断において有用性を論じる報告 (Cimitan M から Eur J Nucl Med Mol Imaging 33: 1387-1398, 2006) が散見されるが、国内からは未だ報告はなされておらず、この研究を開始することにした。

2. 研究の目的

前立腺癌の診断においては FDG では偽陰性になりやすいことが知られるため、新しい癌診断用トレーサーである [18F]コリンを用いた PET の前立腺癌診断の有用性を検証することを目的とする。原発巣診断、リンパ節転移、骨転移などの遠隔転移などに関して、3 テスラ MRI や MRS 所見や他の検査との比較も含め評価を行い、治療方針決定などに関する臨床的有用性を検討する。保存的治療が選択された患者において効果判定、再発診断における有用性や他のモダリティとの複合的診断の意義も明らかにすることも目的とした。

3. 研究の方法

前立腺癌の診断においては FDG では偽陰性になりやすいことが知られるため、新しい癌診断用トレーサーである [18F]コリンを用いた PET の前立腺癌診断の有用性を検証することを目的とする。原発巣診断、リンパ節転移、骨転移などの遠隔転移などに関して、3 テスラ MRI や MRS 所見や他の検査との比較も含め評価を行い、治療方針決定などに関する臨床的有用性を検討する。保存的治療が選択された患者において効果判定、再発診断における有用性や他のモダリティとの複合的診断の意義も明らかにすることも目的とした。

3. 研究の方法

(1) [18F]コリンの合成と収率の安定化

[18F]コリンは獨協医科大学病院 PET セン

ター内で、獨協医科大学病院薬剤部諸氏らにより院内製剤として合成し、品質管理基準に関して、日本アイソトープ協会医学薬学部会「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟薬剤として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針（2009年改訂）」に記載されている[11C]コリンの基準と同様の基準を満たし、安全性は担保されているものと考えられる。品質管理検定に連続3回のすべてのロットで適合することは既に確認されていたが、まずは研究協力者の柴田秀郎らにより、より高い収率にて[18F]コリンの安定的に合成できるよう、[18F]多目的合成装置による合成時の反応条件を再検討した。

(2) [18F]コリン-PET/CTの至適投与量、撮像条件の決定

PET撮像に関して、当施設のPET/CT装置で最適な画質を得られる投与量、画像再構成条件を検討した。

(3) 研究参加に同意が得られた前立腺癌疑い患者に[18F]コリン-PET/CTを実施

獨協医科大学病院の泌尿器科外来を受診した前立腺癌疑いの患者に対し、泌尿器科主治医により研究の概要を説明後、文書にて研究参加の同意を得た。前立腺生検の前に(2)で決定した条件で[18F]コリン-PET/CTを実施した。他院などで既に生検を実施されている場合は4週間程度の間隔を空けるようにした。

(4) [18F]コリン-PET/CT、MRIやCTなどの画像診断結果を病理所見と比較

[18F]コリン-PET/CTの所見を、生検、手術によって得られた病理所見と対比し診断能を評価するとともに、MRIやCTなど他の画像診断についても、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率などに関して評価した。生検が行えない転移巣、保存的治療が施行された患者に関しては、6ヶ月以上の臨床上の経過を合わせて判断を行った。また原発巣における[18F]コリンの集積度を前立腺癌の悪

性度の指標であるグリソンスコアなどとの関係も評価した。

(5) 臨床経過観察の中で2回目、3回目の[18F]コリン-PET/CTを実施

保存的治療が施行された患者では効果判定目的の[18F]コリン-PET/CTを実施するとともに、手術療法が実施されて患者も含めて、再発が疑われた際に再発診断目的の[18F]コリン-PET/CTを追加した。

4. 研究成果

(1) [18F]コリンの合成と収率の安定化

[18F]コリン-PETの合成は獨協医科大学病院薬剤部諸氏らの合成条件の調整などの努力により、3年間の研究期間を通じて薬剤の品質、収量安定の両面で順調であった。薬剤供給上の収量や品質が原因で検査が施行できなかった例は発生しなかった。また、被検者の体重に応じた投与量を予定した投与量の誤差範囲内で行うことができた。患者は約60kgの方で、1回[18F]コリン-PET当たり約7mSv(推定)の放射線被ばくにとどめることができた。

(2) [18F]コリン-PETの実施と解析

獨協医科大学病院泌尿器科を受診し、前立腺癌あるいは疑いがあり、手術療法、放射線治療や内分泌療法、化学療法(併用を含む)開始前の患者計71名に[18F]コリン-PETを実施した。また前立腺癌治療後の再発診断目的でも8件実施し、最終年度は合計29件の[18F]コリン-PETを施行した。3年間の研究期間に合計79件の[18F]コリン-PETを実施し得た。

前立腺局所の診断

研究開始前には、上記のごとく前立腺全摘例において[18F]コリン-PET、MRI所見と病理学的な結果と対比して、その診断能を検討することを予定していた。しかしながら、研究開始後、前立腺の全摘が行われる患者は少ないことが判明し、行われたとしても患者の希望や恐らく不安から手術待ちの期間に、手

術前に内分泌療法などが施行される方が大半を占めた。前立腺全摘を施行された例でも一定期間内分泌療法などが施行されたのちの前立腺全摘では、生検結果から原発巣が存在した部位でも全摘標本上では悪性腫瘍が指摘されないほど奏功する場合も経験された。

このため少数例での解析になったが、根治的前立腺摘除術を受けた症例における全摘標本の病理との8例症例(うち4例は術前に内分泌療法を施行、年齢:65.6(±4.2)歳、PSA値:7.37(±1.7)ng/ml、平均Gleason's score(GS):7)での検討を行ったところ、次のような結果であった。微小な前立腺癌病変では、[18F]コリン-PETで集積亢進を示さない傾向にあった。PET自体の空間分解能によりサイズが小さいことで偽陰性となっている可能性があるものと考えられた。これら微小病変を除くと、GSが高い前立腺癌病変では、[18F]コリン-PET検査で集積が高い傾向を示すことが多かった。

根治的前立腺摘除術を受けられる方が非常に少なく[18F]コリン-PETとMRIによる診断モダリティの直接的な対比が可能な症例は限られ、全摘標本でなく前立腺生検の結果との比較を行うこととした。具体的には次の通りである当院泌尿器科では前立腺生検を前立腺両葉の尖部側、底部側の計20カ所から実施している。その20カ所での生検結果における悪性腫瘍の有無の結果に関して[18F]コリン-PET、MRIでの所見と一対一で比較することは、各画像の空間分解能から困難である。このため前立腺を尖部側と底部側レベルの、各々右腹側、左腹側、右背側、左背側の計8領域内に分類し、各領域に落とし込んだ生検結果と、[18F]コリン-PET、MRIの結果を対比した。

領域別の[18F]コリン-PET、MRIの診断能は、全症例で感度が各々67.8%、53.8%、特異度で68.4%、89.2%、正診率は68.2%、75.5%で

あった。領域別の検討で、PSA値>10を示した症例に限った場合では、各々感度が70.2%、57.0%、特異度で64.7%、90.2%、正診率は66.7%、72.7%であった。症例別の検討では、[18F]コリン-PET、MRIの診断能は感度が各々91.7%、89.6%、特異度で42.9%、42.9%、陽性的中率は91.7%、91.5%であった。いずれも同等の成績であった。

前立腺癌の病期診断の評価

遠隔転移診断に関して、骨転移とリンパ節転移に関する[18F]コリン-PETの感度は各々85.7%、100%、特異度は各々100%、96.9%、正診率は97.2%、97.2%という概ね良好な成績であった。判断基準は画像所見や臨床所見であり、昨年度当院に導入されたロボット支援前立腺摘除術が多くなった関係で、骨盤内リンパ節郭清が行われておらず、微小なリンパ節転移が偽陰性となっているものと考えられ、微小骨転移も偽陰性となるものと推測されるため、注意を要する。

前立腺癌の再発診断

上記のように、再発診断目的で8件の[18F]コリン-PETを実施した。前立腺癌治療後に再発診断目的で2回目の[18F]コリン-PET/CTを行われた方は少なく、途中から治療開始前に[18F]コリンPET未施行の方も対象としたが、満足な解析ができる症例数が得られていない。研究期間終了後も再発診断を目的とする[18F]コリン-PETを継続して実施し有用性を検討する予定である。ここまでのところ局所再発例、多発骨転移例、多発リンパ節転移例、局所再発と既知の肺転移の残存の症例などが経験されたが、PSA値が0.2ng/mlまでの症例には[18F]コリン-PET陽性例は存在しなかった。0.2ng/mlまでの数値でもPSA値の推移からはいわゆるPSA failureと考えられる症例では微小な再発や遠隔転移が偽陰性となっていると推測された症例も存在している。

予期せぬ病変の検索

全 79 件の[18F]コリン-PET 中 2 件(2.5%)で肺癌が指摘された。また、肺癌が強く疑われているが、精査待ちの肺病変が 1 例で発見されている。全身の広範囲を容易に撮像できる PET の利点のひとつであろうと考えられた。一方、肺門への生理的集積が目立った症例も経験された。

【考察】

前立腺癌の病期診断における[18F]コリン-PETとMRIの局所における診断能は同等であった。前立腺肥大など良性病変でも集積亢進を示す(偽陽性)症例も経験され、[18F]コリン-PETによる質的診断の限界があるものと考えられた。一方、前立腺癌と診断された症例での遠隔転移検索においては、骨転移とリンパ節転移に関して有用性が示唆された。ただし今回の感度、特異度、正診率などの成績は、骨盤内リンパ節郭清が行われていない症例が多いため、微小なリンパ節転移が偽陰性となっている可能性があり、注意を要する。特にPSA値が高い症例では有用であろうと推測される。

前立腺癌治療後に再発診断目的で2回目の[18F]コリン-PETが必要とされる方が予想以上に少なく、再発診断における有用性の検討に難渋した。そのため、治療開始前のPETを実施していない方も対象としたが、いまだ満足な解析ができる症例数が得られていない。欧米からの先行研究によると、再発診断において[18F]コリン-PETの有用性が高い結果が報告されており、研究期間終了後も引き続き再発の有無の診断を主眼とする[18F]コリン-PETを実施し、有用性を検討する予定である。

今回の79件の前立腺癌診断目的の[18F]コリン-PETにおいて、予期せぬ別の悪性腫瘍が指摘された。その2例いずれもが肺癌であったが、多施設からも悪性腫瘍が偶発的に指摘された乳癌などの症例報告がある。集積が亢進することは病変指摘においてまず重要であろうが、広範囲を一度に撮像可能なPET自

体による有用性でもあろうと考える。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計4件)

坂本 攝 他. ¹⁸F-Choline-PET/CTによる前立腺癌の骨転移、リンパ節転移の診断能の検討 第53回日本核医学会学術総会 (2013年11月8日~10日) (福岡・福岡)

別納 弘法、坂本 攝 他. 前立腺全摘除症例における¹⁸F-コリン-PET診断能の検討 - 病理所見との比較 -. 第73回日本泌尿器科学会栃木地方会 (2012年11月17日) (栃木・下都賀郡)

別納 弘法、坂本 攝 他. 前立腺癌における¹⁸F-コリン-PET診断能の初期検討 - MRI、全摘標本との比較 -. 第8回泌尿器腫瘍放射線(GUTR)研究会 (2012年10月27日) (神奈川・横浜)

坂本 攝 他. 前立腺精査目的の¹⁸F-choline-PET/CTにて偶発的に指摘された肺腺癌の一例 第52回日本核医学会学術総会 2012年10月11日~13日、(北海道・札幌)

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂本 攝 (SAKAMOTO, Setsu)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：40344402

(2)研究分担者

楢 靖 (KAJI, Yasushi)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：10273947