

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860990

研究課題名(和文) 間質性肺炎の治療効果早期予測における2時相18F-FDG PET画像の有用性

研究課題名(英文) Imaging the early response to treatment in patients with interstitial pneumonia with dual-time-point 18F-FDG PET imaging

研究代表者

梅田 幸寛 (Umeda, Yukihiro)

福井大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80401975

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：間質性肺炎は慢性進行性の疾患であり薬物療法の効果は予測が困難である。今回、2時相FDG-PET画像所見が間質性肺炎の長期予後や治療効果判定に応用できるか検討した。

50症例の特発性肺線維症(IPF)を対象に2時相18F-FDG PET画像での肺病変部のretention index (RI-SUV)値が長期生命予後と呼吸機能の早期悪化に強く関連していることを示した。また、治療適応の間質性肺炎症例に対し治療前後に2時相18F-FDG PETを施行したところ呼吸機能が改善した症例はRI-SUVの改善率が有意に大きく、病勢制御を確認することができた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this prospective study was to clarify whether dual-time-point 18F-FDG PET imaging results are useful to predict long-term survival of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients. Methods: Fifty IPF patients underwent 18F-FDG PET examinations at 2 time points. The standardized uptake value (SUV) at each point and retention index value (RI-SUV) calculated from those were evaluated. Results: A multivariate Cox proportional hazard model showed higher RI-SUV as independent predictors of shorter PFS. On the other hand, multivariate Cox analysis showed higher RI-SUV to be independent predictors of shorter overall survival. In addition, a univariate Cox model showed that positive RI-SUV as a binary variable was a significant indicator of mortality. Conclusion: Our results demonstrate that positive RI-SUV is strongly predictive of earlier deterioration of pulmonary function and higher mortality in patients with IPF.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：特発性間質性肺炎 治療効果判定 FDG PET

## 1. 研究開始当初の背景

特発性間質性肺炎(IIP)は原因不明の間質性肺炎の総称であり、米国胸部疾患学会/欧州呼吸器学会(ATS/ERS) consensus classification において全身麻酔下外科的肺生検によって得られる病理診断によって6つに分類されることが定められており、これによって治療法や生命予後が予測される。IIPのうち、実臨床において治療に難渋するのは特発性肺線維症(IPF)と非特異型間質性肺炎(NSIP)である。間質性肺炎診療における大きな問題点の一つは、有効な治療法に乏しい点である。特にIPFにおいて生命予後を延長する治療法はなく、NSIPや膠原病肺はステロイド治療などの治療反応性が良いとされるが、治療抵抗性の症例が存在することはしばしば経験する。また、ステロイド剤や免疫抑制剤は副作用が問題となり、治療上の選択や治療介入のタイミングを決定するうえで症例個々の進行スピードや予後を推定することは重要な情報であり、治療反応性を早期に予測する検査法が必要と考える。

$^{18}\text{F}$ -FDG PET は現在癌診療において頻用されているが、近年炎症性疾患においても集積することが報告されている。FDGはグルコースと競合しGlucose transporter(GLUT)を介して細胞内に取り込まれる。細胞内に取り込まれたFDGはHexokinaseによってリン酸化され細胞内に蓄積される。癌細胞では一度取り込まれたFDGは排出されにくく、経時的にFDG集積が増加する。このような性質を利用し、 $^{18}\text{F}$ -FDG投与後1時間後と2-3時間後にPET撮影を行いFDG集積の変化率を検討するDual-time-point  $^{18}\text{F}$ -FDG PETは悪性腫瘍診断の特異度を向上するために様々な癌腫で試みられ、我々の報告を含め(Demura Y, et al. *J Nucl Med.* 2003)、有用性が多く報告されている。

一方、良性疾患では1時間でFDG集積が最大となり以降不変か減少することが報告されていたが、我々は肺抗酸菌症やサルコイドーシスなど一部の炎症性疾患で1時間後より3時間後で集積が亢進することを報告してきた(Umeda Y, et al. *Respirology.* 2011)。In vitroの検討では、活性化した炎症細胞では、GLUT発現の亢進、Hexokinaseの活性化が報告されており(Huang JB, et al. *Cell Immunol.* 2002)、これが炎症性疾患でのFDGの経時的な集積増加に影響していると考えられる。

前述したとおり、IIPの疾患活動性や疾患予後予測は難しく、安全に評価できる検査法が期待されており、研究代表者はDual-time-point  $^{18}\text{F}$ -FDG PETをIIPやサルコイドーシスなどのびまん性肺疾患に応用し報告してきている。IIPを対象とし、Dual-time-point  $^{18}\text{F}$ -FDG PETを行ったところ、早期像(1時間後)に比べて遅延像(3時間後)でSUVが増加し、その増加率を示すretention index (RI-SUV)が0%以上の症例群は呼吸機能の短期予後が不良であった(Umeda Y, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009, Umeda Y, et al. *Respirology.* 2011)。

このように、Dual-time-point  $^{18}\text{F}$ -FDG PETにおけるFDG集積の変化率であるRI-SUVは、間質性肺炎の疾患活動性を表していることが我々の研究から示唆される。

## 2. 研究の目的

本研究では「有効な治療法の乏しいIPFにおいては初診時のRI-SUVが進行スピードや生命予後に関連する」という仮説と「間質性肺炎においてステロイド剤などの治療前と治療開始後の肺病変部の $^{18}\text{F}$ -FDGの集積度やRI-SUVの変化率は、その薬剤の長期的な治療効果と関連する可能性がある」という仮説を検証することを目的とする。

### 3. 研究の方法

<対象> 18 歳以上で未治療の間質性肺炎で呼吸機能の悪化などにより治療適応と判断された症例。

除外基準

- 1) 空腹時血糖が 150mg/dl を超える患者
- 2) その他、医師の判断により対象として不適当と判断された症例は除外する。

<方法> 治療開始 1 か月前までに、Dual-time-point  $^{18}\text{F}$ -FDG PET を行い、これに引き続き診断のために気管支鏡検査、呼吸機能検査、胸部 CT、外科的肺生検などを行う。

この後、標準的で個々の症例に妥当なステロイド治療もしくは免疫抑制剤などの治療を行う。治療開始から約 1 か月後に Dual-time-point  $^{18}\text{F}$ -FDG PET を再検し、以降 3 カ月間隔で呼吸機能検査、胸部 CT などを行い ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF statement に従い治療効果を判定し progression free survival (PFS) を算出する。また、生存期間を観察し overall survival (OS) を算出する。

Dual-time-point  $^{18}\text{F}$ -FDG PET のパラメーターやその他の呼吸機能、血清マーカーなどの中でのどの因子が PFS や OS に影響しているかを検討する。

治療に抵抗して呼吸機能が悪化した症例は、他の薬剤の追加や変更を行うが特にその内容に制約を加えない。

### 4. 研究成果

(1) Dual-time-point  $^{18}\text{F}$ -FDG PET と生命予後の関連

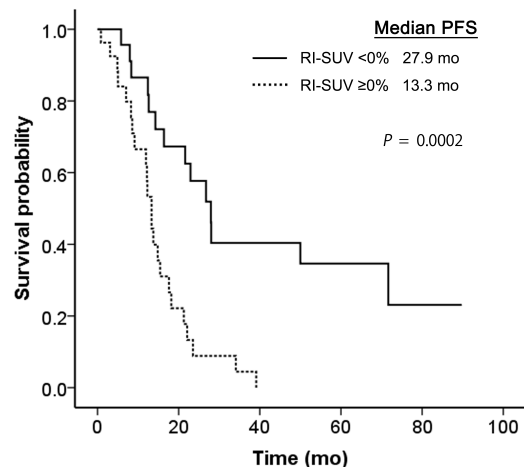
#### 【患者背景】

50 症例の IPF 症例に対し、診断時に Dual-time-point  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 検査を施行した。これまでの我々の研究から RI-SUV のカットオフ値を 0% に設定した (Umeda Y, et al. *Eur J Nucl Med Mol*

*Imaging*. 2009)。RI-SUV 0% の症例は 27 症例、<0% の症例は 23 例であった。患者背景として、RI-SUV 0% の症例群が <0% の症例群に比し努力性肺活量 (FVC)、拡散能 (DLco)、安静時動脈血酸素分圧、6 分間歩行距離 (6MWD)、6 分間歩行負荷試験時の最低酸素飽和度 (6MWT nadir SpO<sub>2</sub>) が悪い結果であった。

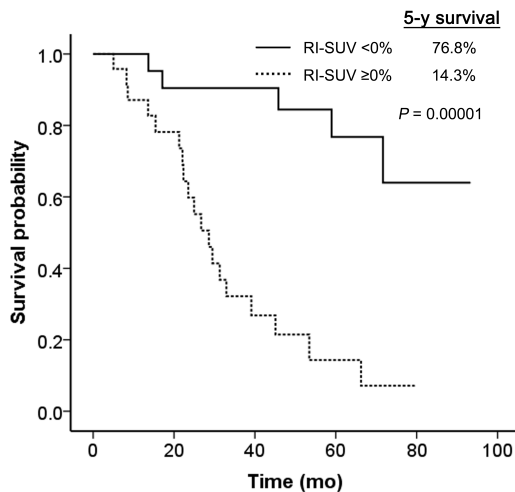
#### 【PFS との関連】

50 症例中 37 症例に観察期間中の呼吸機能の増悪が認められた。Cox 比例ハザードモデルでは RI-SUV (%) と CT における線維化スコアが独立した PFS の予後因子であった。RI-SUV のカットオフ値 0% で 2 群に分けると、PFS の中央値は 27.9 か月対 13.3 か月で有意に RI-SUV 0% 群が不良であった (下図、 $P=0.0002$ )。



#### 【OS との関連】

50 症例中 25 症例に観察期間中の IPF による死亡が認められた。Cox 比例ハザードモデルでは RI-SUV (%) と予測値に対する FVC (%) が独立した PFS の予後因子であった。RI-SUV のカットオフ値 0% で 2 群に分けると、5 年生存率は 76.8% 対 14.3% で有意に RI-SUV 0% 群が不良であった (下図、 $P=0.00001$ )。



### 【まとめ 1】

本研究では、呼吸器難病である特発性肺線維症(IPF)において2時相<sup>18</sup>F-FDG PET画像での肺病変部の retention index (RI-SUV)値が長期生命予後と呼吸機能の早期悪化に強く関連していることを示し、IPFの診断時における治療方針決定に寄与する可能性を示唆した。IPFは慢性進行性の疾患で、その生命予後は3年程度といわれるが、進行スピードは様々である。進行が早い事が予想される症例には、早期に進行抑制が期待できる抗線維化薬で治療介入が望まれ、さらに肺移植登録を進める必要性がある。このように、診断時に個々の症例において進行スピードを予測することが肝心であるが、予後を正確に評価するのは困難であり、診断時にその生命予後や進行スピードを予測できる2時相<sup>18</sup>F-FDG PET画像の優位性が証明された。

(2) 治療効果判定における Dual-time-point <sup>18</sup>F-FDG PET 画像の有用性

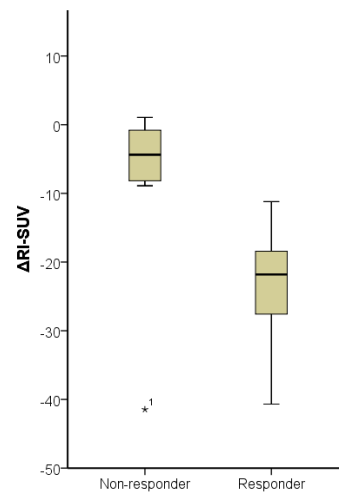
### 【患者背景】

22症例の治療適応のある間質性肺炎症例に対し、治療前及び治療開始1か月後に Dual-time-point <sup>18</sup>F-FDG PET 検査を施行した。原疾患の内訳は、IPF 13例、特発性 NSIP 6例、膠原病関連間質性肺炎 3例

であった。治療薬の内訳は、ステロイド治療 9例、ステロイド剤+免疫抑制治療 3例、ピルフェニドン 6例、ニンテダニブ 4例であった。

【Dual-time-point <sup>18</sup>F-FDG PET 画像所見の変化と治療効果の関連】

治療前から治療開始後に FVC が 10%以上改善した症例は改善しなかった症例に比し有意に RI-SUV の低下幅が大きかった(下図、P=0.006)。



### 【まとめ 2】

治療前後にPETを行うことによって病勢制御を確認することができることが示唆された。本方法を応用することにより、無効症例には副作用の大きな免疫抑制治療を早期に減量するなどの対応が早期にとれるようになることが期待される。

### 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 5 件)

- 1、Morikawa M, Umeda Y, (他 11 人, 9 番目). Osteogenesis imperfecta associated with dendriform pulmonary ossification. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:460-461. 査読あり
- 2、Umeda Y, Tsujikawa T, (他 10 人). Prognostic value of dual-time-point

<sup>18</sup>F-FDG PET for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Nucl Med.* 2015;56:1869-75  
査読あり

- 3、Ishizaki T, Umeda Y, Morikawa M, (他 8 人 . 7 番目 ). Blunted activation of Rho-kinase in yak pulmonary circulation. *Biomed Res Int.* 2015;2015:720250 査読あり
- 4、Ishizuka T, Umeda Y, Morikawa M, (他 14 人、9 番目 ). The effects of concomitant GERD, dyspepsia, and rhinosinusitis on asthma symptoms and FeNO in asthmatic patients taking controller medications. *J Asthma Allergy.* 2014 Sep 5;7:131-9. 査読あり
- 5、Umeda Y, Demura Y, Anzai M, Matsuoka H, Araya T, Nishitsuji M, Nishi K, Tsuchida T, Sumida Y, Morikawa M, Ameshima S, Ishizaki T, Kasahara K, Ishizuka T. (18)F-FDG uptake predicts diagnostic yield of transbronchial biopsy in peripheral lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;85:47-52. 査読あり

〔学会発表〕(計 2 件)

- 1、梅田幸寛、園田智明、山口牧子、本定千知、酒井啓行、森川美羽、門脇麻衣子、安斎正樹、飴嶋慎吾、岡沢秀彦、石崎武志、石塚 全 . 特発性肺線維症の生命予後における dual-time point 18F-FDG-PET 画像の有用性 . 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会 P301 PP799. 2015 年 , 京都
- 2、梅田幸寛、本定千知、酒井啓行、門脇麻衣子、安斎正樹、森川美羽、飴嶋慎吾、石崎武志、岡沢秀彦、石塚 全 . 進行期非小細胞肺癌の生命予後予測における 18F-FDG および 18F-FLT PET の有用性 . 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 PP793 P299 , 2014 年 , 大阪

〔図書〕(計 1 件)

- 1、Umeda Y, Ishizuka T, Ishizaki T. Chapter11. Non-pharmacological Therapy for IPF; Is Respiratory Care Actually Effective? Idiopathic Pulmonary Fibrosis – Advances in Diagnostic Tools and Disease Management. *Springer.* 2015. P171-188.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

梅田 幸寛 (UMEDA YUKIHIRO)

福井大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 : 80401975