

25-A-13 標準化画像診断手順に従ったがん治療効果判定に関する研究  
寺内 隆司 がん研有明病院 核医学部

研究の分類・属性

後期開発

研究の概要

昨今の多施設共同試験においてその効果判定を画像診断に委ねることが多くなっている。しかしながら用いられる画像診断手法の標準化が十分になされていなければ「共通の物差し」としての役割が十分に果たせない。PET/CT は腫瘍細胞の活動性を判断し得る画像診断手法であり、薬効評価には極めて有用であるが、薬剤投与量、撮像機種、撮像方法などの多くの条件によりその画質が左右される性質があり、多施設間において「共通の物差し」とするにはそれらの多くの条件を考慮した撮像標準化が必要である。本研究班では多施設共同試験における効果判定材料としての PET/CT の標準化を確立することを目的とする。以下の 4 項目を本研究計画の柱とする。

- 1) JCOG 試験に代表される医師主導型治験において薬効評価の指標として用いられる PET/CT 画像の quality control (QC) および quality assurance (QA) を担保できるシステムを構築する。
- 2) JCOG 試験以外の多施設共同試験におけるがん治療薬効判定のための標準化画像診断に関する研究を実施する。本研究課題に先行して実施されている多施設共同試験における効果判定のための画像診断手法について、適切な標準化作業がなされているかを検討し、不十分な場合は本研究班が支援できる体制を構築する。
- 3) PET/CT の QA/QC 作業の根幹をなす「がん PDG-PET/CT 撮像法ガイドライン（日本核医学技術学会／日本核医学会 PET 核医学分科会）」(2009)の改訂作業を実施し、その妥当性を検証する。改定されたガイドラインの周知を目指し、啓蒙活動を実施する。また、PET/CT の QA/QC 作業の円滑な実施に資する PET 撮像認証制度についても模索する。
- 4) 治療効果判定に寄与すると予想される検査法あるいは検査技術に対してその有用性について検証し、多施設共同試験への導入の可能性について検討する。

さらに付随研究として本研究班の主たる研究対象である PET/CT の肺悪性腫瘍やその他の悪性腫瘍に対する臨床的有用性について検討する。

平成 27 年度研究経費

10,500 千円

研究班の組織

第3年次

研究者名	所属研究機関名・職名	分担する研究課題名・項目
寺内隆司	がん研有明病院核医学部・副部長	JCOG試験におけるPET/CTのQA/QCを担保するシステム構築に関する研究・がんPDG-PET/CT撮像法ガイドラインの改訂に関する研究
汲田伸一郎	日本医科大学放射線医学・主任教授	治療効果判定のための新たな検査技術に関する研究
立石宇貴秀	東京医科歯科大学放射線診断科・教授	がん治療薬効判定のための標準化画像診断に関する研究
巽光朗	大阪大学医学部附属病院放射線部・講師	治療効果判定におけるPETとその他の画像診断との比較検討に関する研究
金田朋洋	横浜市立大学医学部放射線科・准教授	治療効果判定のための新たなPET薬剤の開発に関する研究
中川加寿夫	国立がん研究センター中央病院・呼吸器外科・医長	胸腺上皮性腫瘍に対する FDG-PET の有用性についての検討
櫻井裕幸	国立がん研究センター中央病院・呼吸器外科・医長	臨床 N1 (cN1) 非小細胞肺癌に対するリンパ節転移診断における FDG-PET 検査の有用性の検証
菱田智之	国立がん研究センター東病院呼吸器外科・医員	PET-CT による末梢小型非小細胞肺癌の縮小手術適応拡大を目指す研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)

本研究班は多施設共同試験における効果判定材料としての画像診断手法の標準化を確立することを目的とする。以下が到達目標となる。

- 1) 予定されている Hodgkin リンパ腫を対象とした JCOG 試験 (JCOG1305) において薬効評価の指標として用いられる PET/CT 画像の quality control (QC) および quality assurance (QA) を実施し、QA/QC 作業を担保できるシステムを構築する。
- 2) PET/CT を薬効評価のための画像としている JCOG 試験以外の多施設共同試験においても適切な QA/QC 作業が実施されているかを検証する。実施が不十分な場合は本研究班が支援し、試験の遂行に寄与する。
- 3) PET/CT の QA/QC 作業の根幹をなす「がん PDG-PET/CT 撮像法ガイドライン (日本核医学技術学会/日本核医学会 PET 核医学分科会)」(2009)の改訂作業を実施し、その妥当性を検証する。
- 4) 治療効果判定に寄与すると予想されるメチオニン PET や新しい PET 撮影技術である time of flight 法に対してその有用性について検証し、多施設共同試験への導入の可能性について検討する。

5) PET/CT の肺悪性腫瘍に対する臨床的有用性について検討する。具体的には以下の課題である。

- ①胸腺上皮性腫瘍に対する FDG-PET の有用性についての検討
- ②臨床 N1 (cN1) 非小細胞肺癌に対するリンパ節転移診断における FDG-PET 検査の有用性の検証
- ③PET-CT による末梢小型非小細胞肺癌の縮小手術適応拡大を目指す研究

### (第3年次評価時点の実績要点)

- 1 Hodgkinリンパ腫を対象としたJCOG試験 (JCOG1305 : Interim PETに基づく初発進行期ホジキンリンパ腫に対するABVD療法およびABVD/増量BEACOPP療法の非ランダム化検証的試験) に用いられるPET/CT画像のQA/QC作業を目的として、「がんPDG-PET/CT撮像法ガイドライン (2009)」に基づいて、全参加施設のPET/CT装置ならびに撮像方法を調査し、また、必要に応じてファントム試験も実施し、薬効評価を行うに足る画質が担保できる撮像条件確定書を作成し、各施設に送付した。また、一通りの調査終了後も、装置の変更等により再調査を要する施設がないかの確認も行った。
- 2 PET/CT を薬効評価の指標としている多施設共同試験 (JSCT NHL10) において、参加の2施設が JCOG1305 参加施設であったため、ファントム第2試験を省略して本研究班で確定した撮像条件でPET/CT を撮像することとした。
- 3 「がんFDG-PET 撮像法ガイドライン」を改定するにあたって、画質評価を目的として13機種のPET装置のファントム試験と臨床データ収集を行い、そのデータに基づいたPET撮像の至適撮像条件を見出だした。そして今回初版に続いて第2版として追加データの解析を行い報告した。この改定版に基づき、撮像条件の標準化のための研究を実施し、日本核医学会が推進している撮像施設認証制度の基準となる「 $^{18}\text{F}$ -FDGを用いた全身PET撮像のための標準的プロトコール」及び「ファントム試験手順書」の素案を作成し学会ホームページに掲載した。「 $^{18}\text{F}$ -FDGを用いた全身PET撮像のための標準的プロトコール」には、新しいtime of flight、point spread function機能を備えた機種を含めた現在稼働しているすべてのPET/CT装置のSUVmaxの基準案も盛り込んでいる。
- 4 PETの新しい撮像技術であるtime of flight (TOF) について悪性腫瘍への薬剤集積指標であるSUV (standardized uptake value) 値の検討を行った。悪性病変が証明された76症例に対してTOFおよびNon-TOF再構成を行い、病変の最大SUV値 (SUVmax) を比較・検討した。さらにPET装置の施設間の標準化を目的として、Time-of-flight (TOF) と従来の収集法であるLine-of-response (LOR) とを、腫瘍や炎症PETにおけるFDG集積および心筋血流PETにおけるアンモニア集積について比較した。
- 5 膵癌におけるFDG-PETの薬効評価を検討するために、放射線化学療法に引き続き手術が行われ、病理組織を用いた治療効果判定が可能であった膵癌患者を対象としてFDG-PETの有用性を検討した。また、膵癌における拡散強調MRI apparent diffusion coefficients (ADC) とFDG-PET/CT standardized uptake value (SUV) との関連に関する研究を実施し、MRI 拡散強調画像が薬効評価に資するかを検討した。さらに膵癌におけるdual-energy CT上ヨード造影量とテクスチャ指標等の各種FDG-PETパラメータとの関連に関する研究を実施した。
- 6 薬効評価に資する新規PET薬剤の臨床研究を遂行するために、東北大学サイクロtronラジオアイソトープセンター (CYRIC) と東北大学医学部附属病院の共同研究ユニットを発足した。まずは脳腫瘍イメージング $^{11}\text{C}$ メチオニン検査の準備を進め、平成26年7月より臨床研究を開始した。
- 7 新たなPET薬剤として骨イメージング製剤であるNaF-18を使用し、治療効果判定の前段階として正常骨の集積分布をPET/CTを用いて検討した。
- 8 胸腺上皮性腫瘍に対するFDG-PETの有用性の検討(多施設共同研究)については、プロトコールを作成し、当院倫理審査委員会にて承認を得た(研究課題番号: 2014-082)。その後、国立がん研究セ

ンター中央病院から 38 例, 静岡がんセンターから 78 例の合計 116 例を集積した。現在、画像解析作業を実施中であり、年内を目処に終了する予定である。

- 9 臨床N1 (cN1) 非小細胞肺癌に対するリンパ節転移診断における FDG-PET 検査の有用性の検証については、2011 年 1 月から 2012 年 12 月までに当院にて切除された原発性肺癌症例を対象に、術前の CT 所見および PET 所見に基づいて肺門縦隔リンパ節を、サイズ・形状および SUV 値などによって評価し、データを集積中である。

### 第3年次

#### (到達目標)

- 1 Hodgkin リンパ腫を対象とした JCOG 試験開始後の PET/CT 画像が QA/QC 作業で提示した撮像条件で撮像されているかの確認作業を実施する。また、その他の医師主導型多施設共同試験においても QA/QC 作業のサポートを行う。これらの作業から医師主導型多施設共同試験における PET/CT の QA/QC 作業を遅滞なく完遂するシステムを構築することが今後可能かどうかを検討する。
- 2 「がん PDG-PET/CT 撮像法ガイドライン」の改訂作業を継続して実施する。また、国内の PET 実施施設に対し、「がん PDG-PET/CT 撮像法ガイドライン」の周知と実施を目指した啓蒙活動も引き続き実行する。  
また、PET/CT の QA/QC 作業の円滑な実施に資する PET 撮像認証制度についても模索する。
- 3 臨床症例を対象とする研究課題についてはデータ収集が完了した課題から順次、解析、結果公表を実施する。

#### (年次評価時点の実績要点)

- 1 前年度までに終了した Hodgkin リンパ腫を対象とした JCOG 試験 (JCOG1305) の全参加施設 (44 施設) の撮像条件標準化について、標準化前と撮像条件に変更があったのか、変更があったとすればどのような点が多かったのかを検討した。なお、JCOG1305 のプロトコール承認が 8 月と、予定よりも遅れたため、各施設は試験開始登録中であり、症例登録はまだなされていない。従って、評価のための PET/CT 画像は発生していない。平成 27 年 2 月頃に評価画像が発生するものと予想される。昨年度内に参加施設全てに撮像条件確定書の送付を完了したが、本年は試験開始前までに機種変更等により再調査が必要な施設があるかの確認を行った。
- 2 その他の他施設共同研究 (JSCT NHL10 や WEST-J など) において PET/CT の QA/QC 作業のコンサルトはなかった。
- 3 昨年度にまとめられた「がん FDG-PET/CT 撮像法ガイドライン第 2 版」に基づき、撮像条件の標準化のための研究を実施し、日本核医学会が推進している撮像施設認証制度の基準となる「 $^{18}\text{F}$ -FDG を用いた全身 PET 撮像のための標準的プロトコール」及び「ファントム試験手順書」の素案を作成し学会ホームページに掲載した。「 $^{18}\text{F}$ -FDG を用いた全身 PET 撮像のための標準的プロトコール」には、新しい time of flight、point spread function 機能を備えた機種を含めた現在稼働しているすべての PET/CT 装置の  $\text{SUV}_{\text{max}}$  の基準案も盛り込んでいる。
- 4 Time-of-flight (TOF) 収集と Line-of-response (LOR) 収集を比較し、定量値の解析者内および解析者間での再現性について検討した。
- 5 肺癌における dual-energy CT 上ヨード造影量とテクスチャ指標等の各種 FDG-PET パラメータとの関連に関する研究を実施した。

- 6 新たなPET 薬剤として骨イメージング製剤である NaF-18 を使用し、治療効果判定の前段階として正常骨の集積分布を PET/CT を用いて検討した。
- 7 胸腺上皮性腫瘍に対する FDG-PET の有用性の検討(多施設共同研究)については、国立がん研究センター中央病院から 38 例、静岡がんセンターから 78 例の合計 116 例を集積した。現在、画像解析作業を実施中であり、年内を目処に終了する予定である。
- 8 臨床 N1 (cN1) 非小細胞肺癌に対するリンパ節転移診断における FDG-PET 検査の有用性の検証については、2011 年 1 月から 2012 年 12 月までに当院にて切除された原発性肺癌症例を対象に、術前の CT 所見および PET 所見に基づいて肺門縦隔リンパ節を、サイズ・形状および SUV 値などによって評価し、データを集積中である。

## 研究成果と考察

### 第3年次評価時点

- 1 Hodgkin リンパ腫を対象とした JCOG 試験(JCOG1305)参加施設の PET/CT 装置の調査は前年度中に終了し、全施設への撮像条件確定書の送付が完了した。それらの確定書について検討したところ、全 44 施設中 39 施設 (89%) で標準化前とは何らかの変更が必要という結果になった。変更の内訳を表 1 に示す。最も多い変更は、1bed の収集時間の変更で、収集時間が延長される傾向となった (表 2)。収集時間の変更は、検査時間に大きな影響を及ぼすため、対応の可否を施設へ確認しながら実施した。また指定した収集時間での検査が難しい施設に対しては、投与量を増やすなどの措置を依頼した。依頼にあたっては、施設担当者等との交渉に多くの時間を要することもあった。

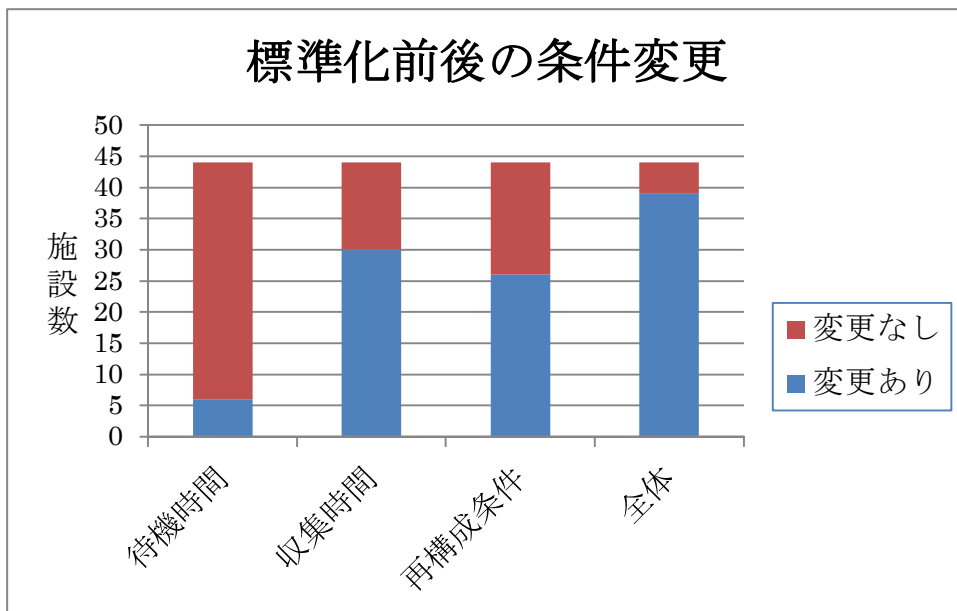


表 1 標準化前後の条件変更

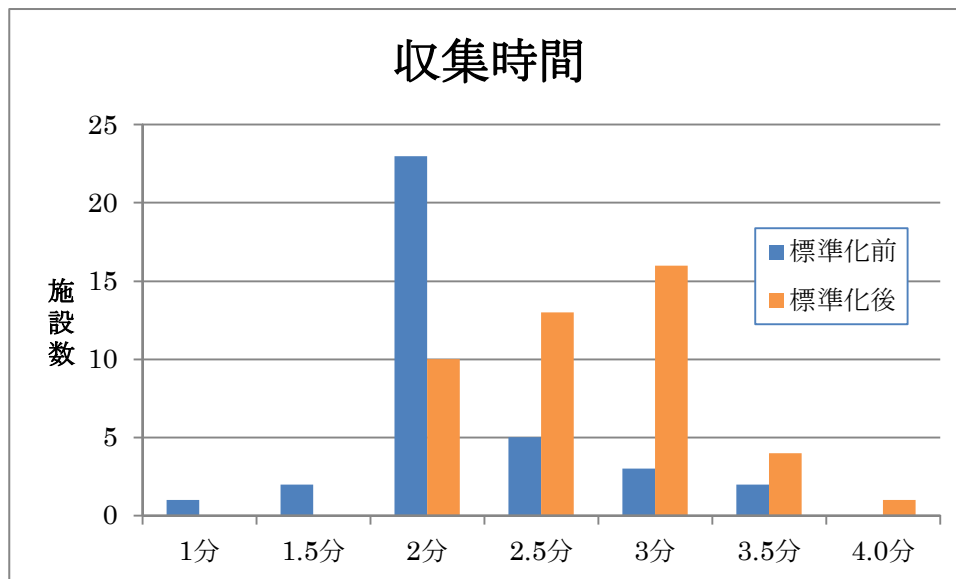


表2 収集時間の延長

試験開始前までに、装置の変更等がないかを調査したところ、変更はなかったが、変更があったとしても前年までの作業実績を考慮すると、新たな調査も試験開始前までには十分に実施可能と考える。当初懸念された試験プロトコル作成、承認までの期間に、全参加施設の撮像条件確定書作成（QA作業）が可能かどうかという点は、本研究班において可能であることが明らかになった。今後の課題としては、参加施設の89%に標準化前（＝通常業務）とは異なる撮像条件が設定されており、試験対象症例の検査実施に問題が生じないかという点である。この点を検討するためには、実際に試験対象症例のPET/CT画像を集積し、撮像条件確定書通りに撮像されていたのかを調査する必要がある。また、撮像条件確定書通りに撮像された画像自体も実際に良好な画像であったのかを解析作業する必要がある。これらは今後継続して検討していかなければならない課題と考える。

- 2 昨年度改定された「がんFDG-PET/CT撮像法ガイドライン第2版」に基づき、「 $^{18}\text{F}$ -FDGを用いた全身PET撮像のための標準的プロトコル」及び「ファントム試験手順書」の素案を作成し学会ホームページに掲載した。これらにより、より多くのPET/CT従事者への周知を計ることができる。さらに日本核医学会が推進している撮像施設認証制度にも寄与するものと考えられる。 $^{18}\text{F}$ -FDGを用いた全身PET撮像のための標準的プロトコル」には、time of flight や point spread function などの新しい撮像法が盛り込まれているが、本研究班では、ガイドラインの改定途上であったため、これらの新しい撮像法で撮像することは除外していた。しかし、今後はこれらの撮像法が可能な機器が普及することが予想され、多施設共同試験のQA作業においてもこれらの撮像法を盛り込んだ調査ならびに撮像条件確定を行う必要があると考える。
- 3 TOF収集とLOR収集を比較し、定量値の解析者内および解析者間での再現性について検討し、TOF収集はLOR収集と同様にFDG・アンモニアのいずれにおいても良好な定量値の再現性が得られた。またTOF収集に高分解能収集を加えることで小病変の検出能のさらなる向上が得られた。
- 4 膵癌におけるdual-energy CT上ヨード造影量とテクスチャ指標等の各種FDG-PETパラメータとの関連に関する研究については、膵癌24病変において、CTでのヨード造影量とPETでのテクスチャ指標やmetabolic tumor volume (MTV)等のパラメータとの関連を求めた。膵癌におけるダイナミックCT後期での造影効果は線維化や血管密度と関連があると報告されており、dual-energy CTではヨード造影量を定量可能である。FDG PETから得たテクスチャ指標は、病変の構造・不均一性や活動性を反映している。線維化や腫瘍内不均一性は治療抵抗性との関連から注目を集めている。本研究では、ヨード造影量は様々なテクスチャ指標と正または負の相関があり、また、MTVやtotal lesion

glycolysis、病変サイズとは負の相関があることが判明した。膵癌においてヨード造影量はテクスチャ指標を含む様々なPETパラメータと相関していることが明らかとなったが、今後はヨード造影量およびテクスチャ指標の治療効果予測・判定における有用性を検討予定である。

- 5 骨イメージング製剤であるNaF-18の検討においては、腰椎、腸骨、大腿骨の近位部と遠位部にROIを設定し、NaF-18の集積(SUVmax)とCT値(HU)を比較した。その結果、SUVmaxは腰椎>腸骨>大腿骨近位部>大腿骨遠位部の順に低下したが、CT値は全く逆の傾向を呈した。NaF-18の集積は、骨量と関連するとされるCT値と、有意な相関を呈さなかった。画像上はNaF-18集積は、骨皮質よりも海綿骨優位に見える。今後、更に詳細な集積分布の検討を進める予定である。
- 6 胸腺上皮性腫瘍に対するFDG-PETの有用性の検討については、国立がん研究センター中央病院から38例、静岡がんセンターから78例の合計116例を集積した。年内に画像解析作業を終了予定である。本研究は、胸腺上皮性腫瘍に対するFDG-PET所見の研究例としては、これまでのところ最大の症例数となる見込みである。また、切除例のみの検討であることも本研究の大きな利点である。研究結果については、2016年のWCLCもしくはITMIG、および肺癌学会総会での発表を予定する。また、同時に英文誌への投稿も予定する。本研究は、今後、胸腺上皮性腫瘍の診療ガイドラインに、PET検査の意義を掲載する際の参考とされる重要な研究の一つとなると思われる。
- 7 臨床N1(cN1)非小細胞肺癌に対するリンパ節転移診断におけるFDG-PET検査の有用性の検証については、原発性肺癌に対する肺門縦隔リンパ節転移の術前画像診断の正診率向上に寄与することが期待される。N1(肺門部リンパ節転移陽性)の術前診断率の向上によって、縦隔リンパ節転移(N2)診断の精度が上がる可能性がある。これにより、肺癌の手術適応をよりの確に決定することができることを期待している。

#### 倫理面への配慮

すべての研究は臨床に関する倫理指針または疫学研究に関する倫理指針に従う。

また、すべての研究はそれぞれの研究機関の倫理委員会の承認を取得し、すべての研究対象者に対して、研究に関する説明を行い同意を得る。研究用データは個人を識別できない方法で利用し、研究対象者の不利益に決してならないように配慮する。研究成果を発表する場合にも個人が特定できない方法で行う。頭名のデータをやむを得ず保有する場合は、各施設の取り決めに準じて厳重に保管し、決して他所には持ち出さないこととする。

新規薬剤について研究を行う際には、薬剤の品質等に関する委員会の承認および倫理委員会の承認を得る。今回使用が想定される新規PET薬剤は、あくまでも研究を目的として各研究施設で合成するものであり、製薬会社から供給をうけるものではなく、治験を行うものでもない。当然のことながら利益相反に該当するものでもない。

また動物実験を実施する場合は、各研究施設の審査システムによる承認を得る。動物愛護の観点から、実験動物も大切に扱う。

#### 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

##### **第3年次**

(雑誌論文)

- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの

1. Tateishi U, Tatsumi M, Terauchi T, Ando K, Niitsu N, Kim WS, Suh C, Ogura M, Tobinai K. Prognostic significance of metabolic tumor burden by positron emission tomography/computed tomography in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Sci. 2015

Feb;106(2):186-93. doi: 10.1111/cas.12588. Epub 2015 Feb 4. PubMed PMID: 25495273; PubMed Central PMCID: PMC4399031.

2. Tomita N, Hattori Y, Fujisawa S, Hashimoto C, Taguchi J, Takasaki H, Sakai R, Tateishi U, Ishigatsubo Y. Post-therapy  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting outcome in patients with peripheral T cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2015 Mar;94(3):431-6. doi: 10.1007/s00277-014-2227-5. Epub 2014 Oct 23. PubMed PMID: 25338967.

・ がん研究開発費による成果として記載はないが、関連するもの

1. 日本核医学会 PET 撮像標準化ワーキンググループ.  $^{18}\text{F}$ -FDG を用いた全身 PET 撮像のための標準的プロトコール公開版第 1 版 2015.7.  
[http://www.jsnm.org/system/files/FDG\\_WBscan\\_Std\\_Protocol\\_20150703.pdf](http://www.jsnm.org/system/files/FDG_WBscan_Std_Protocol_20150703.pdf)
2. Suda M, Onoguchi M, Tomiyama T, Ishihara K, Takahashi N, Sakurai M, Matsumoto K, Kumita S. The reproducibility of time-of-flight PET and conventional PET for the quantification of myocardial blood flow and coronary flow reserve with  $^{13}\text{N}$ -ammonia. *J nucl Cardiol.* Published online: 17 March 2015.

(学会発表)

1. Saito H, Ishihara K, Kumita K. Diagnostic performance of time-of-flight system to detect neck small lymph node using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2015.
2. Tatsumi M, Sakane M, et al. Associations of iodine content obtained from dual-energy contrast-enhanced CT and texture features or volumetric parameters on FDG PET in pancreatic cancer. Society of Nuclear Medicine's 62nd Annual Meeting, June 6-10, Baltimore, USA, 2015
3. Nawata S, Kaneta T, et al. Evaluation of the Degree and Distribution of Sodium Fluoride- $^{18}\text{F}$  Uptake in the Normal Skeleton, and Relationship with CT-based Hounsfield Unit. 12<sup>th</sup> AOCNMB meeting. Jeju, Korea 2015/11/03

(書籍)

1. 寺内隆司 I 治療の前に 5. 病期診断 A. 病期決定に有用な画像診断-CT と FDG-PET, 飛内賢正, 他編, 悪性リンパ腫治療マニュアル (改訂第 4 版), 南江堂, 2015, pp56-60.
2. 汲田伸一郎, 町田幹, 石原圭一, 石原眞木子 編著, 画像診断のためのリンパ節カラーアトラス, 金原出版, 2015, p123.
3. 立石宇貴秀 III 治療の実際 4. リンパ腫の診療と臨床試験への FDG-PET の導入 A. リンパ腫多施設共同試験の quality control (QC), 飛内賢正, 他編, 悪性リンパ腫治療マニュアル (改訂第 4 版), 南江堂, 2015, pp276-79.