

主論文の要旨

**Evaluation of ^{11}C -choline PET/CT for primary
diagnosis and staging of urothelial carcinoma of
the upper urinary tract: a pilot study**

〔 上部尿路上皮癌の原発診断とステージングにおける
 ^{11}C -choline PET/CT の評価：探索的研究 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 泌尿器科学分野

(指導：後藤 百万 教授)

佐々 直人

【緒言】

上部尿路上皮癌は、泌尿器癌では、まれな腫瘍である。画像的、内視鏡的診断が難しく、進行癌として発見されることが多い。早期の質的診断向上のために、多くの悪性腫瘍で、 ^{18}F -FDG PET/CT による診断が行われている。しかし、泌尿器科領域においては、 ^{18}F -FDG が、尿路内に静脈投与後、直ちに排泄されるために、診断に利用することは困難である、と考えられている。一方、PET/CT の中でも、 ^{11}C -choline PET/CT は、前立腺癌の手術後の再発診断に有用である、とする報告が多数ある。しかし、上部尿路上皮癌においては、 ^{11}C -choline PET/CT の有用性は、評価、報告されていない。そこで、本研究では、上部尿路上皮癌の原発腫瘍および遠隔転移、リンパ節転移の診断に ^{11}C -choline PET/CT が有用であるかを、はじめて前向きに検討した。

【対象と方法】

名古屋大学倫理委員会にて、事前に承認を得た臨床研究である。

【患者選択】

2008年8月より2011年1月までの間に、名古屋大学泌尿器科を受診し、書面にてすべての患者に説明し、同意を得た上部尿路上皮癌が疑われた患者16人を対象とした。同意を得たのちに、手術前に全例、 ^{11}C -choline PET/CT を撮影した。術前に同時に撮影したCT画像より、2009AJCC/TNM分類に基づいて、ステージングおよびリンパ節転移の有無を診断した。13人には、手術（腎尿管全摘除術+膀胱部分切除術）が行われ、摘出標本と ^{11}C -choline PET/CT の画像所見、maximum standardized uptake value (SUVmax)とを比較検討した。2人は、多発転移のため手術適応外とし、1人は、諸検査により手術が必要ない、と判断した。

【 ^{11}C -choline PET/CT の撮影方法】

PET/CT システム (Biograph Sensation 16; Siemens Medical Solutions、Forchheim、Germany、and Hoffman Estates、IL)を使用した。すべての患者に対して、6時間の絶食後に、 3.7 MBq/kg の ^{11}C -choline を静脈内投与し、10分、20分後に、 ^{11}C -choline PET/CT を撮影した。CTは、単純CTにて撮影した。撮影条件は、120 kVp tube voltage、100 mAs effective tube current、 $16 \times 1.5\text{-mm}$ detector configuration、gantry rotation time 420 ms、30-mm table feed per rotation で行った。

【 ^{11}C -choline PET/CT の評価方法】

すべての画像は、clinical image analysis workstationを用いて評価した。冠状断で、 ^{11}C -choline PET/CTを評価した。 ^{11}C -cholineが、最大量に取り込まれた病変を選択し、体重当たりのSUVmaxを計算し、評価に用いた。SUVmaxが、2.2より低いと、取り込み領域の輪郭と範囲は、曖昧であったため、SUVmax 2.2以下は、本研究では、 ^{11}C -choline PET/CT陰性、と判断した。腫瘍サイズは、CTを用いて、最大径*短径*高さより求めた。

【病理組織学的検討の方法】

手術により摘出された標本は、2009AJCC/TNM 分類に基づいて、病理診断医により、組織学的評価を行った。核異型度は、2004年 WHO 分類により評価した。

【統計学的解析方法】

解析ソフト SPSSv.20(IBM, Armonk, NY)を用いて検討した。生存曲線は、Kaplan-Meire 法、log-rank test を用い、¹¹C-choline PET/CT の撮影（静脈内投与後10分、20分）での SUVmax の値の比較検討は、paired t-test を用いた。P<0.05 を、統計学的有意差ありと定義した。

【結果】

16人の患者の背景と各病変における SUVmax の値を、Table 1 に示した。Table 2 に、患者の予後、治療手段、病理組織学的評価を示した。16人のうち13人が、¹¹C-choline PET/CTが陽性であった。3人は、SUVmax2.2未満で¹¹C-choline PET/CT陰性、と評価した。13人の¹¹C-choline PET/CT陽性の患者では、11人が上部尿路上皮癌と、組織学的に診断された。2人は、上部尿路上皮癌でなかった（1人は悪性リンパ腫、1人はIgG4関連疾患であった）。3人の陰性の患者のうち2人は、手術治療がされず、1人は上部尿路上皮癌であった（偽陰性症例）。組織診断が、上部尿路上皮癌であり、かつ¹¹C-choline PET/CT陽性患者11人において、6人は、静脈内投与後20分での撮影に比較して、静脈内投与後10分での撮影でのSUVmaxが高値であった。5人が、その逆であった。また、1人で、偽陰性が発生した。上部尿路上皮癌の原発腫瘍において、静脈内投与後10分での、SUVmaxは、2.48-7.85 (mean±SD 4.15±1.73)、20分でのSUVmaxは、2.83-8.08 (mean±SD 3.95±1.54)であった。¹¹C-choline PET/CTを用いた上部尿路上皮癌の原発腫瘍の診断における感度は、92% (11/12)であった。

5人の患者で遠隔転移を認めた。その内訳を、Table 3に示した。転移巣でのSUVmaxは、静脈内投与後10分で、2.55-10.39 (mean±SD 5.75±1.85)、静脈内投与後20分で、2.28-11.80 (mean±SD 5.45±2.10) であった。転移巣でのSUVmaxの値は、静脈内投与後10分での値が、統計学的有意差をもって、投与後20分の値より高値であった。(p<0.05)

2012年9月に、全患者の予後を判定した。Table 4とFig. 1に結果を示した。¹¹C-choline PET/CTにより転移が無いもの、局所再発があったもの、遠隔転移があったもので、統計学的有意差を生命予後において認めた。(p=0.002)

具体的な3症例の所見を、Fig. 2, 3, 4に示した。

【考察】

¹¹C-cholineは、低分子で静脈内投与後、すぐに、細胞膜の phosphatidylcholineに取り込まれる物質である。細胞膜の代謝マーカーとして、利用され、尿路排泄がとても遅いのが特徴である。にもかかわらず、今までに上部尿路上皮癌を対象とした¹¹C-choline PET/CTの研究は、行われてこなかった。本研究の目的は、上部尿路上皮

癌が疑われる患者に対して、¹¹C-choline PET/CTの有用性を確認すること、であった。

16人の患者が対象となり、12人の上部尿路上皮癌が、組織学的に確認された。そのうち、11人は¹¹C-choline PET/CT陽性であり、1人は陰性であった。悪性細胞では、¹¹C-cholineの値の上昇とcholine kinase 活性の上昇が、既に報告されている。泌尿器科領域では、前立腺癌の診断に有用である、と既に報告されている。その有用性は、特にリンパ節転移の診断とステージングに有用である、と報告されている。他にも、膀胱癌において、膀胱全摘除術前に¹¹C-choline PET/CTを撮影し、18例中10例が、膀胱癌の可視化が可能であった、とも報告されている。本研究では、上部尿路上皮癌であった12人のうち、3人で遠隔転移の存在を診断し、2人でリンパ節転移の存在を診断することが可能であった。原発腫瘍と同様に、転移病変でもSUVmaxは、上昇していた。この¹¹C-choline PET/CTでの遠隔転移、リンパ節転移の診断が、統計学的に有意に予後と相関をしていた。これらより、¹¹C-choline PET/CTは、原発腫瘍の診断およびステージングに有用である、と考える。¹¹C-cholineの取り込みは、転移巣においては、静脈内投与後10分で、統計学的に有意に、静脈内投与後20分後の撮影よりもSUVmaxの値が、高値であった。(p<0.05)これは、原発腫瘍では認められない現象であった。この乖離についての原因は、不明であったけれども、より転移巣で¹¹C-cholineの取り込みが、起こることを意味している。われわれの研究は、少数例であり、投与後10分、20分、いずれのSUVmaxの値も診断には利用すべきことを意味し、多数例での研究が、本研究の再評価には必要である。また、本研究ではIgG4関連疾患にも、¹¹C-cholineの取り込みが起こることを、1人であるが示唆した。

【結語】

我々の研究は、¹¹C-choline PET/CTが、上部尿路上皮癌において、診断とステージングに有用であることを示した。生命予後との関連においても、有用な情報となる可能性がある。より大多数での検証研究が、必要である。