

氏 名	すぎはら つとむ 杉原 勉
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 760 号
学位授与年月日	平成 31 年 2 月 21 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	乳がん骨転移における骨シンチグラフィと FDG-PET の画像感度に関する因子に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 杉 本 英 治 (委 員) 教授 若 月 優 准教授 藤 田 崇 史

論文内容の要旨

1 研究目的

骨は乳がんの遠隔転移の好発部位であり、遠隔転移全体の 65%を占め、その約半数が初発として骨転移を生ずる。骨シンチグラフィ(骨シンチ)は、比較的安価で骨全体を評価可能なことより、骨転移の検索で幅広く使用されてきた。FDG-PET は、がんの進行度、再発部位の描出、治療効果の評価において有用であり、そして特に乳がんの骨転移の検索における有用性についての報告がある。骨転移の画像診断に於ける骨シンチと FDG-PET の優劣について長年議論されてきた。2013 年のメタアナリシスでは乳がん骨転移における FDG-PET/CT の骨シンチに比べての優位性が示された。ところが、先行研究では腫瘍の特徴についてはほとんど議論されなかった。今回我々は乳がん骨転移における FDG-PET と骨シンチの比較をさらに拡大して検討し、骨シンチと FDG-PET の感度や集積に影響を及ぼす様々な因子についても調査した。

2 研究方法

対象は、2013 年 2 月から 2016 年 12 月までにがん研有明病院で骨転移が疑われた乳癌患者である。骨シンチで骨転移を疑われ、前後 1 か月以内に FDG-PET/CT を施行された 88 例にて検証を行った。88 例中 35 例で骨転移を疑う部位の生検あるいは手術を行い、31 例で病理組織診断にて骨転移の確認が得られた。その他の 57 例は画像や臨床経過から骨転移と診断した。CT 画像形態から骨転移巣を‘造骨型’、‘溶骨型’、‘混合型’、‘変化なし’に分類した。まず CT 形態別の骨シンチと FDG-PET の感度を求めた。次に CT 形態、全身治療の種類、原発巣の特徴別の骨シンチおよび FDG-PET の感度を検討した。最後に有意差が示された因子についての骨転移部位の FDG-SUV_{max} を比較した。データはマン・ホイットニーの U 検定を用い統計解析した。P 値が 0.05 未満の場合を有意とした。

3 研究成果

骨転移の CT 形態は‘造骨型’が 16 例、‘溶骨型’が 31 例、‘混合型’が 21 例、‘変化なし(骨梁間型)’

が 20 例であった。CT 上変化がない 20 例においては 6 例が生検、4 例が MRI、10 例がその後の CT 上の変化にて、最終的に骨転移と診断した。3 つの画像モダリティである CT、骨シンチ、FDG-PET の感度はそれぞれ 77% (68/88)、89% (78/88)、94% (83/88) であった。骨シンチの感度は‘造骨型’が 94% (15/16)、『溶骨型’が 90% (28/31)、『混合型’が 100% (21/21)、『変化なし’が 70% (14/20) であった。骨シンチの感度において‘変化なし’ (70%、14/20) は他の 3 型の症例に比べて有意に低かった ($P=0.008$)。FDG-PET の感度は‘造骨型’が 69% (11/16)、他の形態では 100% であった。FDG-PET の感度において‘造骨型’は他の 3 型の症例に比べて有意に低かった ($P<0.001$)。組織型、ER 発現の有無、HER2 発現の有無、全身薬物療法の種類に関する骨シンチと FDG-PET の感度において統計的な有意な差は認めなかった。FDG-PET の感度にて核異型度 1 と核異型度 2・3 との間で有意な差を認めた ($P=0.032$)。FDG-SUV_{max} は 88 例中 77 例にて測定可能であった。CT 形態 (造骨型とその他) と核異型度 (1 と 2・3) は先行解析にて有意差を認めたために選択した。組織型 (浸潤性乳管癌と浸潤性小葉癌) はこの研究の主要調査テーマのために含めた。造骨型の SUV_{max} は他の CT 形態のそれと比べて有意に低かった ($P=0.009$)。核異型度 1 の SUV_{max} は核異型度 2・3 のそれと比べて有意に低かった ($P=0.011$)。浸潤性小葉癌の SUV_{max} の中央値 (4.5) は浸潤性乳管癌のそれ (6.7) と比べて低かったが、統計学的な有意差を認めなかった ($P=0.103$)。

4 考察

乳がん骨転移における FDG-PET と骨シンチの診断の精度の研究は数多くなされてきたが、FDG-PET において溶骨性骨転移では感度が高い一方、造骨性骨転移では低いことが示されている。本研究においても、CT 形態上の造骨型骨転移における FDG-PET の SUV_{max} および感度は他の 3 つの形態と比べて有意に低かった。我々の研究ではまた CT 形態上の変化がないと骨シンチの感度が低いことも示された。

FDG の集積程度に影響する他の要素として組織型の違いが関与する可能性がある。過去の研究で FDG 集積は、乳がん原発巣において、浸潤性乳管癌よりも浸潤性小葉癌で低いと報告されている。また、骨転移巣に於いても同様の傾向があるとの報告がある。しかし、我々の研究結果ではこの結果に一致しなかった。我々の浸潤性小葉癌骨転移巣には全例 FDG の取り込みがあった (7 例中 7 例)。7 例中 3 例において CT 形態上の変化がなく、残りの 4 例は CT 形態上溶骨型であった。浸潤性小葉癌と浸潤性乳管癌での FDG-SUV_{max} の中央値はそれぞれ 4.5 と 6.7 であったが、両者に統計学的な有意差は認めなかった ($P=0.103$)。この結果不一致の理由としては我々の研究における症例数の少なさ (7 例) が関係しているかもしれない。他の要因としては、我々の研究の骨転移は新たに診断されたものだが、何症例かは補助療法を受けていた。浸潤性小葉癌 7 例中、5 例は補助療法を受けていなかったが、2 例がホルモン療法中に骨転移の診断に至っている。骨転移における組織型と FDG の取り組みの関係性を明らかにするにはさらなる研究が必要である。

我々は核異型度と FDG の集積の関係性について明らかにした。すなわち、核異型度 1 の患者の骨転移の FDG の取り込み (感度と SUV_{max}) は核異型度 2・3 の骨転移巣と比べて有意に低かった。言い換えると、原発巣の核異型度の低い骨転移における FDG の取り込みは原発巣の核異型度が高い骨転移よりも低いと言える。この所見は今回初めて判明したことであるが、本研究における症例数が十分でないために今後の研究にて明らかにする必要がある。我々の研究ではデー

タは示していないが核異型度と CT 形態との間の有意な相関は認めなかった。

我々は CT 形態上変化がない（骨梁間型）患者における骨転移の臨床的な診断の難しいことを経験した。CT 形態の変化がない患者は 20 例であった。CT 形態上変化がない患者の最終的な診断は次のように行った。6 例は骨生検、4 例は MRI の経過観察にて、10 例は CT でのその後の変化であった。

纏めると、我々は乳がんの骨転移診断において CT における形態は重要な要素と考えた。CT 形態上変化がないと骨シンチでも陰性であることが多かった。造骨型ではしばしば FDG-PET 陰性であった。FDG-PET/CT は優れた骨転移診断法として臨床的有用性がある。なぜなら FDG と CT 両方のデータを一回の検査で得ることができ、互いに双方の弱点を埋め合わせることが可能だからである。我々はさらに FDG の集積に影響を及ぼすさまざまな要因の分析を行った。FDG の低集積は造骨型骨転移や乳がん原発不部位の核異型度が低い骨転移において見られた。組織型を含む他の要因では有意差が示されなかった。これらの結果は骨転移を解釈する上で参考になる可能性がある。

5 結論

骨シンチおよび FDG-PET を用いた乳がん骨転移の診断において CT 上の変化は重要な関連因子である。

論文審査の結果の要項

本研究では、乳癌の骨転移診断における、骨シンチグラフィーと FDG-PET/CT のそれぞれの利点と欠点を明らかにしようとした。また、骨転移の CT 所見を指標とした場合、PET-CT との感度、特異度がどのように異なるかどうかを検討した。さらに、FDG-PET の集積が臨床のパラメータや原発病変の組織型など種々の要素で異なるかどうかを検討した。

その結果、造骨型骨転移では、FDG の感度、SUV が他の骨転移のタイプ（溶骨型、混合型、骨梁間型）と比較して、統計学的に有意に低いことが明らかになった。また、核異型度と FDG-PET の感度および SUV 値に関連があり、異型度が低い（異型度 1）癌の転移では PET-CT の感度が低く、また SUV 値が低いこと、逆に異型度が高い（異型度 2, 3）癌の転移では PET-CT の感度が高く SUV 値が高いことを明らかになった。さらに、骨転移病変でも浸潤性小葉癌において FDG の集積が低いことが明らかになった。

骨梁間型骨転移では骨シンチグラフィーの感度が低く、診断には MRI や PET が有効であることは多くの先行研究で明らかにされている。本研究はこれを追試したものであるが、本研究の新規性は、乳癌のホルモン受容体といった多くの背景因子のうち、核の異型度により、FDG-PET による骨転移診断の感度、および SUV 値が異なることを明らかにした点にある。本研究は乳癌の生物学的特徴に着目して、biomarker としての PET-CT の意義を明らかにした点に独創性があると判定された。

問題点として、以下の指摘があった。

1. 後方視研究であり、本研究の結果が臨床にどう反映されるかが重要であるが、その点に関する考察が乏しい。
2. 骨転移発症からの経過についての記載がない（再発か、初発かなど）。
3. 骨転移で生検が行われた症例の組織型について検討がなされていない。
4. 組織型で、小葉癌と乳管癌について検討している理由について記載がない。
5. 骨転移をどのように確定診断したかについての記載が乏しい。

研究者は上記の指摘に対して、改訂論文で骨転移の個数と生検結果の解析、骨生検の病理診断結果の再検討（全例、腺癌であったこと）、確定診断の方法と結果について追記して対応した。

学位論文は審査で指摘された点をよく検討して追記、訂正がなされていた。これにより、学位論文に相応しいものと判定された。

試問の結果の要旨

画像所見と **Menstruation** との関連について検討しているかどうか、質問があった。杉原氏はこの点に関する検討はしていないと回答した。

転移病巣では、原発巣と組織型が変化する場合があるが、生検を行った転移病変について組織学的検討は行っていないのか、との質問があった。これに対して、氏は行っていないと回答した。審査委員からは、骨転移を起こす（起こしやすい）**subtype** についての知見が得られることから、継続して検討してはどうかという提案があった。これに対して、修正論文において、転移病変の組織学的検討結果について追記され、適切に回答したと判定された。すなわち、本研究では、転移病変で生検が施行された例数（19 例）を検討して、その転移の数および組織（いずれも腺癌）であることが示された。

ホルモン治療中の症例が含まれているが、ホルモン治療による結果への影響について質問があった。これに対して、氏は症例数が少ないことから解析はできなかったと回答した。

骨転移の病変について、CT では骨条件だけを評価したのかどうか質問があった。これは、骨梁間転移では、**soft tissue window** では、骨髄の吸収値が脂肪ではなく、やや高吸収に見える例があるためである。氏はこれに対して、CT では軟部組織条件を含めて検討したと回答した。

核異型度の不明例が 25 例（25/88）と多いが、病理診断で核異型度については記載されないのかとの質問があった。これに対して、氏は観察期間が長期にわたったこと、組織検討でこの点に

について検討されていない例があったため、と回答した。

単発の骨転移についてどのように評価するか、生検が望ましいが、できない場合はどうするかという質疑があった。生検ができる部位はできるだけ生検することが望ましいとの回答があった。逆に、骨転移のしやすい組織型が推定できるのであれば、生検を回避できる可能性があるかもしれないという考えを示した。

杉原氏は、審査員に質問に対して丁寧かつ正確に回答した。また、本研究の限界についてもよく認識していた。特に、転移病変の組織を検討して、どのような組織型の乳癌が骨転移をきたしやすいかについてさらに検討することを勧められ、前向きに対応する姿勢を示した。

以上より、試問は合格と判定された。

