

13-18 ポジトロン CT のがん診療への応用及び診断精度向上に関する研究

主任研究者 群馬大学大学院 遠 藤 啓 吾

研究成果の要旨

本研究の研究成果については、まず FDG-PET と CT、MRI との診断能を検討した。肺腫瘍 60 例について CT 単独、CT に PET を加えて施行したときの診断能の差を検討したところ特異度が上昇し、陰性の中率が向上した。頭頸部がんの放射線化学療法を行った後に再発が疑われた 26 例では、特に無病正診率が 88% (CT/MRI では 57%) と高いため、FDG-PET で陰性の場合には再発でない可能性が高いと言えることがわかった。MRI 装置を用いる拡散強調 MR 画像は、小さな腫瘍を検出するものの特異度は劣る。今後、腫瘍特異性に優れた PET 薬剤の開発が期待される。放射線抵抗性の原因となる腫瘍中の低酸素細胞のイメージング薬剤として、 ^{18}F -FRP170 を開発した。動物実験により、この薬剤は心筋の虚血部位、脳の虚血部位および腫瘍の低酸素部位に集積することが明らかとなった。毒性試験、被ばく線量の評価、自動合成装置の開発を行った後、 ^{18}F -FRP170 を少数の健常人および癌患者にはじめて臨床応用を行った。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
遠 藤 啓 吾	群馬大学大学院医学系研究科 教授	がん診療におけるポジトロン CT の臨床的有用性について
玉 木 長 良	北海道大学大学院医学研究科 教授	がんの治療計画と効果判定におけるポジトロン CT の応用に関する研究
福 田 寛	東北大学加齢医学研究所 教授	がんの性状診断用ポジトロン標識薬剤の開発
吉 川 京 燦	放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院 医長	ポジトロン CT による治療効果の判定と経済効果
佐 治 英 郎	京都大学大学院薬学研究科 教授	がん診断用ポジトロン CT 製剤の開発に関する研究
村 上 康 二	国立がんセンター東病院 医長	新しい技術によるポジトロン CT のがん診断能の向上に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は本研究の目的はポジトロン CT (PET) の診断精度を向上させ、PET を優れたがんの画像診断法として確立させることである。がん細胞のエネルギー源は主にブドウ糖であるが、ブドウ糖代謝を画像化できるのは、 ^{18}F で標識したブドウ糖誘導体 (2-fluoro-2-deoxyglucose; FDG) を用いる PET だけで、FDG-PET 検査は多くの悪性腫瘍の病期診断、再発の有無、治療効

果の判定などに有用である。しかし PET は空間分解能が不足しているために解剖学的な局所診断が困難であること、腫瘍のみならず炎症や生理的な取り込みなどの問題点、限界も明らかとなった。一方、コンピュータ技術の発展に伴って、CT や MRI の技術も進んでいる。そこで PET によるがん診断の精度向上を目的として、PET と CT を組み合わせた CT-PET 一体型の新型機種による融合画像、MRI 拡散強調画像による腫瘍の検出、新しい PET 薬剤と

してアミノ酸代謝を画像化する ^{11}C 標識メチオニンによる PET 検査、ブドウ糖、アミノ酸製剤とは異なる低酸素細胞画像化薬、糖転移酵素の画像化など新しい PET 製剤の開発を行う。

2 研究成果

肺腫瘍 60 例について CT 単独, CT に PET を加えて施行したときの診断能の差を検討した。最終診断は良性 31 例, 悪性 29 例である。その結果, CT 単独: 感度 93.1%, 特異度 64.5%, 正診度 78.3%であったのに対し, CT+PET では感度 89.7%, 特異度 74.2%, 正診度 81.7%であった。以上より CT に PET を加えると感度や正診度には有意差がないが特異度が上昇し, 陰性的中率が向上するものと考えられた。

頭頸部がんの放射線化学療法を行った後に再発が疑われた症例 2 6 人、2 9 病変に対して FDG-PET 検査を行い、その再発診断能を CT/MRI による結果と比較した。その結果、FDG-PET による診断能は、感度 78%、特異度 70%、正診率 72%であった。一方、CT/MRI による診断では、感度 67%、特異度 20%、正診率 34%であり、FDG-PET のほうが優れていた。特に無病正診率が 88% (CT/MRI では 57%) と高いため、FDG-PET で陰性の場合には再発でない可能性が高いと言えることがわかった。

19 名の進行胃癌あるいは再発胃癌を対象として、FDG-PET による胃癌診断精度を検討した。PET 全身画像を 3 人の放射線科医が視覚的あるいは SUV 値を参考にして診断を行った。原発巣診断の感度、特異度、正診率は、それぞれ 91%, 100%, 92%であった。一方、転移巣診断については肝転移 (85%, 74%, 79%)、リンパ節転移 (73%, 78%, 75%)、肺転移 (67%, 88%, 86%) で比較的高かったが、癌性腹膜炎 (50%, 63%, 57%)、腹水 (24%, 76%, 59%)、癌性胸膜炎 (24%, 76%, 59%)、骨 (30%, 82%, 57%) では低値であった。以上より FDG-PET は胃癌の進行胃癌の原発層、転移巣の検出・描画に有用であるが、癌性腹膜炎、胸膜炎、骨転移については診断能が低いことが分かった。

PET と CT を組み合わせた PET/CT 一体型装置が主流になりつつある。診断用の CT、つまり高画質の CT として全身を撮影する場合には PET 検査単独の場合に比べ被曝線量は約 5 倍になり、これは看過できないほど大きいものである。しかし CT は撮影条件を変えることによって被曝線量も大きく変化する。すでに診断用の CT が施行されている場合には改めて高画質の CT は不要であり、PET で解剖学的位置が同定できる程度の画質でよい。この場合には管電流を 30mA 程度まで下げることが可能であり、被

曝は 1.5 倍程度まで押さえることができる。さらに検査目的の PET で基本的に CT の画像を診断に用いない場合には、CT は散乱吸収補正だけの目的となる。この場合には CT の管電流を 5mA 以下に落としても PET の画像には影響がみられず、被曝線量は PET 検査単独の 10%以内の線量増加にすぎない。つまり PET-CT で重要なことは検査の目的を明確にし、CT の画質と被曝線量の最適化を図ることである。この行為が可能なのは臨床と放射線の知識をどちらも持つ放射線科医、核医学医だけであり、PET-CT の運用には専門医が不可欠と考えられた。

FDG-PET は腫瘍のみを高コントラストで描出することができる。PET-CT を 3 次元画像に応用すれば、従来の CT による 3 次元画像に腫瘍の位置も明瞭に描出された画像が作成できる。

FDG を用いるポジトロン CT (PET) 検査は癌の診療に有用であるが、FDG-PET 以外の画像診断も数多く行われている。磁気を利用した MRI の進歩も目覚ましく、特に拡散強調 MR 画像は小さな腫瘍まで検出できるのではないかと注目を集めている。そこで FDG-PET の臨床的意義を明らかにする目的で、悪性褐色細胞腫患者を拡散強調 MR 画像と FDG-PET をほぼ同時期に行って FDG-PET の臨床的意義を検討するとともに、担がんヌードマウスを用いた動物実験を行った。2004 年 6 月から 10 月に I-131 標識 MIBG 治療を目的に受診した 5 症例 (男 3 人、女 2 人、年齢 41~63 才、平均 52 才) で、4 症例が副腎原発、1 例は頸動脈小体腫瘍で全ての症例で原発巣は切除された後、発見された転移性腫瘍である。全症例に ^{123}I -MIBG・FDG-PET・拡散強調 MR 画像 (DWI) を撮影し、 ^{123}I -MIBG もしくは FDG-PET のどちらか一方でも陽性であった病変を「転移あり」とした。病変の評価は臓器ごと (肝、骨、リンパ節、後腹膜) に転移性腫瘍と考えられる病変の数を数えた。DWI では安静呼吸下で脂肪抑制併用拡散強調画像 (EPI-SE 法、TR/TE: 8,000/72, FOV 400mm, 128×128 matrix, 4mm 厚 (gap 0), 60 スライス, b-factor: 1000) のシーケンスを用いた。5 人のうち転移のあった臓器は、肝; 2 人、骨; 2 人、リンパ節; 1 人、後腹膜; 1 人であった。DWI では 6 臓器の全ての腫瘍が陽性であった。6 臓器のうち 4 臓器 (肝; 2、リンパ節; 1、後腹膜; 1) は ^{123}I -MIBG または FDG-PET のどちらか一方でのみ陽性であった。DWI では、 ^{123}I -MIBG または FDG-PET で描出された全ての病変を指摘することができ、各臓器における病変の数はいずれの症例でも DWI の方が最も多かった。従来の方法で描出された転移性腫瘍は DWI にて全てが明瞭に描出されたことから、DWI は悪性褐色細胞腫の病変の

広がり进行评估するのに有効と考えられた。

一方、拡散強調 MR 画像では、健常人においても多数の小さなリンパ節を検出する。いずれも非特異的なリンパ節で、FDG-PET では陰性であり、がんの転移ではない。拡散強調 MR 画像は検出感度は優れているが、特異性に劣る検査法と考えられる。

癌化学療法後比較的早期の糖利用能の変化を、抗腫瘍薬によるアポトーシス促進を示す腫瘍動物モデルを用いて、腫瘍のブドウ糖代謝を反映する FDG とアポトーシスを映像化する ^{99m}Tc -AnnexinV の集積程度を Double Tracer Study を行い、組織学的所見とも比較検討した。抗腫瘍薬投与による腫瘍重量及び血糖値に明らかな変化を認めずに、無処置群に対しシクロフォスファミド及びゲムシタビン投与群はいずれも腫瘍への FDG 集積及び腫瘍血液比・腫瘍筋肉比全て有意に低下した。また化学療法群では ^{99m}Tc -AnnexinV の集積も有意に増加し、アポトーシスを反映する TUNEL 染色の増加とよく相関した。FDG-PET が治療効果の早期判定に重要かつ有用であることが再認識された。

鼻腔悪性黒色腫症例に対し重粒子線治療前後に ^{11}C 標識メチオニンを用いる PET を施行し、PET による短期予後と腫瘍縮小制御率評価に対する有用性の検討を行った。鼻腔悪性黒色腫の重粒子線治療前および後の短期予後評価の有用な指標であった。また、治療後集積残存率は腫瘍縮小制御率評価の有用な指標であった。

がん細胞を移植したヌードマウスを用いて拡散強調 MR 画像と FDG-PET 画像を撮影したところ、FDG-PET より腫瘍の検出感度は優れており、15mg の小さい腫瘍まで肝出することができた。またラジオ波焼却法(RFA)により治療を行ったところ、治療直後より信号は減少、消失し、治療直後から治療効果の判定に使うことが可能と考えられた。

放射線抵抗性の原因となる腫瘍中の低酸素細胞のイメージング薬剤とし、 ^{18}F -FRP170 を開発した。動物実験により、この薬剤は心筋の虚血部位、脳の虚血部位および腫瘍の低酸素部位に集積することが明らかとなった。毒性試験、被曝線量の評価、自動合成装置の開発を行い、これを少数の健常人および癌患者にはじめて臨床応用を行った。

3 倫理面への配慮

倫理面への配慮については PET 検査を行う場合、すべて施設内の倫理委員会に諮り、許可を得たのち、臨床応用を行う。「ヘルシンキ宣言」、「GCP ハンドブック・医薬

品の臨床試験の実施に関する基準」を尊重する。また患者には十分な説明と患者の自由意志による同意（インフォームド Consent）の取得を義務づけた。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Tian, M., Endo, K., et al., Comparison of ^{11}C -choline PET and FDG PET for the differential diagnosis of malignant tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:1064-1072, 2004.
2. Zhao, S., Tamaki, N., et al., Effect of steroids on [^{18}F]fluorodeoxyglucose uptake in an experimental tumour model. *Nucl Med Commun* 25:727-730, 2004.
3. Yamamoto, F., Tamaki, N., et al., ^{18}F -FDG PET is superior to ^{67}Ga SPECT in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. *Annals Nucl Med* 18:519-526, 2004.
4. Zhang, H., Yoshikawa, K., et al., [^{11}C]Methionine Positron Emission Tomography and Survival in Patients with Bone and Soft Tissue Sarcomas Treated by Carbon Ion Radiotherapy, *Clinical Cancer Research*, 10:1764-1772, 2004.
5. Katou, H., Yoshikawa, K., et al., Results of the First Prospective Study of Carbon Ion Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma with Liver Cirrhosis, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 59:1468-1476, 2004.
6. Akizawa, H., Saji, H., et al., Effect of carboxylation of N-terminal phenylalanine of ^{111}In -DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid)-octreotide on accumulation of radioactivity in kidney. *Biol. Pharm. Bull.*, 27:271-272, 2004.
7. Horiuchi-Suzuki, K., Saji, H., et al., Skeletal affinity of Tc(V)-DMS is bone cell mediated and pH dependent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31: 388-398, 2004.
8. Fukuda, H., et al., New radiopharmaceuticals for cancer imaging and biological characterization using PET. In Tamaki H, Kuge Y (ed) *PET and Molecular Imaging*. International Congress Series No.1264, pp158-165, Elsevier Science B.V., 2004.
9. Sato, N., Endo, K., et al., Gliomatosis cerebri evaluated by ^{18}F -alpha-methyl tyrosine positron-emission tomography. *Neuroradiology*

45:700-707, 2003.

10. Zhang, H., Yoshikawa, K., et al., [^{11}C] Methionine Positron Emission Tomography and Survival in Patients with Bone and Soft Tissue Sarcomas Treated by Carbon Ion Radiotherapy, Clinical Cancer Research, 10:1764-1772, 2004.
11. Katou, H., Yoshikawa, K., et al., Results of the First Prospective Study of Carbon Ion Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma with Liver Cirrhosis, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 59:1468-1476, 2004

日本語論文

1. 村上康二, 他、形態画像と機能画像の統合の現状と展望—腹部画像—. INNERVISION 19:36-39, 2004.
2. 村上康二、6) 再発がんの PET による診断. 大腸・肛門外科の要点と盲点 第2版 幕内雅敏(編)、文光堂、東京、pp64-68, 2004.