

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 の有用性を検討するためにがんの画像診断において『CT 単独の場合』と『CT に FDG-PET を併用した場合』との診断能を多施設共同研究として Prospective に検討した。CT に FDG-PET を追加することによって、病変の評価を約 10%正確な方向へ導くことができると考えられた。肺腫瘍の診断でも CT に PET を併用することにより、肺がん診断の特異度が 64.5%から 74.2%に上昇した。今後 PET と CT を組み合わせた PET/CT が癌診断の中心になると思われる。MRI を利用した拡散強調 MR 画像では、FDG-PET よりも小さな腫瘍を発見でき、検出感度は高い。しかしこの拡散強調 MR 画像の特異度が低く、良性腫瘍、正常リンパ節は陽性になる。今後、特異性の高い PET 薬剤の開発が望まれる。FDG 以外の PET 製剤としてアミノ酸代謝製剤 ^{11}C -メチオニンが甲状腺分化癌、頭頸部癌で優れていることが示された。新しい PET 薬剤として低酸素細胞を画像化する ^{18}F -FRP170 を開発し、前臨床試験を終えた後、臨床応用を開始した。

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学科学センター病院 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、1cm 以下の小さな腫瘍の発見ができないこと、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。そこで悪性腫瘍を対象に、治療前と治療後の再発・転移診断における FDG-PET の有効性について CT 単独の場合と PET を付加した場合の有用性の比較、FDG-PET 疑陽性、疑陰性症例などについて多施設共同で前向き臨床研究を行い、

その解析結果から FDG-PET の有効性を証明する科学的データを蓄積する。MRI の技術を利用した拡散強調 MR 画像による腫瘍の検出、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 検査のがん治療効果判定への有用性をみるとともに、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

研究の成果は、多様な疾患(特に悪性腫瘍)について、『CT 単独の場合』と『CT に FDG-PET を併用した場合』との診断能を比較し、FDG-PET の有用性について多施設共同研究として Prospective に検討した。主病変の貢献度を初期治療前と治療後の病変の再発・転移で比べると、FDG-PET は初期治療前の原発巣に比べて、リンパ節転移、遠隔転移など治療後の方がより有用であった。また原発巣でも腫瘍の発生した部位によって著しく異なり、頭頸部腫瘍や肺腫瘍に比し悪性リンパ腫、大腸癌での貢献が大きかった。全身像を撮影できるため転移の検出は FDG-PET が得意とする分野だが、共同研究の症例中 double cancer の発見も 2 例に見られた。病変 1 部位あたりの FDG-PET の貢献度は 0.60 であったが、悪性度は 5 段階に分類しており、CT に FDG-PET を追加することによって、病変の評価を約 10%正確な方向へ導くことができると考えられた。

また肺腫瘍 60 例(良性 31 例,悪性 29 例)を対象とした検討でも CT に PET を加えると診断の感度や正診度には有意差がないが特異度が 64.5%から 74.2%に上昇し、陰性的中率が向上するものと考えられた。PET-CT 一体型装置は診断能に優れるが、患者への放射線被ばく線量は、精査目的の場合には画質重視で約 5 倍、検診目的であれば約 1.1 倍程度の被ばく線量増加に収まることが判明した。今後 PET と CT を組み合わせた PET-CT ががん診断の主流になると思われる。

MRI の技術進歩も目覚ましく、MRI を利用した拡散強調 MR 画像でも腫瘍、リンパ節が陽性像として描画されることが明らかとなり注目を集めており、FDG-PET と対比検討した。MRI 拡散強調画像は腫瘍のみならず多数のリンパ節を見つけることから腫瘍の検出感度に優れるが、特異度が低いことが明らかとなった。

血糖値のコントロール不良例はコントロール良好例に比べて FDG-PET による病変検出能が劣る。アミノ酸代謝製剤として利用されている ^{11}C -メチオニン(MET)を用いて頭頸部腫瘍を中心として MET-PET の有効性について検

討した。 ^{11}C -メチオニンでは糖尿病の血糖値コントロール不良群高い検出能を示し、両群間に差はなかった。また鼻腔悪性黒色腫に対し炭素イオン線治療(HIMAC)を行っているが、治療前において ^{11}C -メチオニンの取り込みの弱い症例は予後が良好で、腫瘍縮小制御率評価の有用な指標であった。

甲状腺分化癌 16 例において、一般に施行されている ^{131}I 全身シンチグラフィや CT など諸検査で検出できなかった症例での MET-PET 検査の有効性は FDG-PET や ^{201}Tl による腫瘍シンチと比較しながら検証した。MET-PET では新しく 8 病変、FDG-PET では 4 病変を検出することができたのに対し、 ^{201}Tl -SPECT では新しい病変を全く検出することができなかった。部位で検討すると、頸部病変については MET も FDG もさほど差はみられなかったが、骨病変では MET の検出率が優れていた。さらには脳転移については生理的集積の高い FDG では転移巣の検出に役立たなかったが、MET では 2 病変を検出することができ、総数でも MET-PET の方が FDG-PET より新しい病変の検出には優れていることが示された。MET は肝臓や消化管への生理的集積が高いため、腹部病変の検出には問題点が多い。他方頭頸部病変においてはバックグラウンドが低く、病変の検出能には優れている。

低酸素細胞画像化薬として開発した ^{18}F -FRP170 の有効性について前臨床試験を行い、脳虚血モデルでの虚血ではあるが viable な組織に集積することを明らかになった。悪性腫瘍患者を対象に臨床応用を開始した。がんに特異的に発現する糖転移酵素 GnT-V に反応し、その結果糖付加されて細胞内にトラップされる放射性ヨウ素標識アクセプターを設計、合成に成功し、その有用性を基礎的に評価した。GlcNAc が付加した化合物のみが検出され、アクセプターとして機能しうることを見出した。このように FDG 以外の新しい PET 診断薬によるがんの画像診断の可能性が示された。

3 倫理面への配慮

倫理面への配慮については研究目的で 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(インフォームドコンセント)の取得を義務づけた。