

## 17-12 ポジトロン CT のがん診断への応用と診断精度向上に関する研究

主任研究者 獨協医科大学 PET センター 村上 康二

### 研究成果の要旨

技術面からは、現在施設によって異なる PET 撮影条件の標準化を図るために多施設共同研究として同一条件でファントム実験を施行、FDG 投与量と撮像条件の最適化を検討した。ガイドラインの作成を目標としている。臨床面においては PET-CT を用いた 3 次元融合画像を作成、Navigation Image としての有効性を確認した。作成した画像は仮想内視鏡、および CT angiography との合成画像である。また拡散強調画像と FDG-PET の画像を比較した結果、腫瘍の検出能は拡散強調画像が優れていたが、リンパ節転移は FDG の方が特異度において高かった。化学療法の早期効果判定における FDG-PET の有用性を腫瘍動物モデルで検討した結果、48 時間後の早期集積像がアポトーシスを伴う糖利用能低下を表しており、早期判定に FDG-PET が有用であることが示唆された。FDG 以外の新しい腫瘍集積薬剤として <sup>11</sup>C-コリン、<sup>11</sup>C-OMT (メチルチロシン) を、また新規低酸素細胞イメージング剤 <sup>18</sup>F-FRP170 をそれぞれ担癌患者に臨床応用し、その有用性を検討した。

### 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
村上 康二	獨協医科大学病院PETセンター 学内教授	がん診断における PET-CT の診断精度向上に関する研究
遠藤 啓吾	群馬大学大学院医学系研究科 教授	—PET の臨床的有効性に関する研究—PET と CT、MRI など 先端画像との比較検討
玉木 長良	北海道大学大学院医学研究科 教授	新しい PET 用製剤による悪性腫瘍の診断・評価
福田 寛	東北大学加齢医学研究所 教授	PET による癌の性状診断の研究
窪田 和雄	国立国際医療センター 医長	FDG とコリン・メチルチロシンの腫瘍診断能の比較研究
立石 宇貴秀	国立がんセンター中央病院 医員	肺がん画像診断における PET-CT の診断精度向上と標準化に関する研究

### 総括研究報告

#### 1 研究目的

本研究の目的は近年急速に普及している PET の悪性腫瘍診断における診断精度の向上および標準化、そして新しい PET 製剤の臨床応用を目指すものである。まず診断精度の向上においては現在各施設でばらつきのある PET 撮像法の標準化をめざし、また FDG の投与量によって画像を最適化することを目標とする。このために多施設共

同研究によるガイドラインの作成を目的とする。一方 CT・MRI など他の画像診断装置の発展も目覚ましく、多検出器型 CT (MDCT) 装置、拡散強調 MRI 画像などの最先端技術を用いたがん診断も行われるようになった。そこで頭頸部腫瘍、肺がん、消化器がん、婦人科腫瘍、悪性リンパ腫などを対象として最新の CT、MRI 装置で検討し、

その有用性を FDG-PET と比較する。また、現在腫瘍診断薬として使用されている FDG だけでは診断能の限界も指摘されており、FDG に続く新規放射性医薬品の開発も急務である。このため個別研究において悪性腫瘍の診断や評価を目的とした新しい PET 用製剤を開発し、これまで利用されてきた FDG と対比検討することで薬剤の有効性を示し、その臨床応用を進める。

## 2 研究方法

撮像方法の標準化については、装置により性能が異なることから、まず標準となるファントムを作成し、多施設共同研究による画像比較を試みる。これにより最適となる画質・撮像条件・投与量を基礎実験において推定する。また臨床応用においては、特にまれな症例の有効性について短期間に結果が出せるように、多施設で共通の診断基準により症例を蓄積することとする。新規薬剤については各施設ごとに所定の手続きを経て、IRB の審査通過後に臨床応用に供する事とする。

## 3 研究成果

今年度の研究成果として、多施設共同研究においては PET 撮像法のプロトコールの設定、ファントム実験の手順、実験計画の作成を行い、現在実験を進行中である。また臨床研究としては非保険適用疾患における PET の有用性を明らかにするため、prospective study を計画した。胆道癌、多発性骨髄腫、胃癌などの疾患をそれぞれ目的別に有用性を検討する予定であり、症例を蓄積している。

個別研究成果においては以下の結果を得られた。

### 1) FDG と 11C コリンの比較：PET による肺結節病変の鑑別診断

FDG は高い腫瘍診断能を示し、PET 腫瘍診断薬剤として臨床利用されているが、腫瘍特異的でなく、炎症にも高い集積を示し、良性・悪性の鑑別診断には限界がある。原敏彦により開発された 11C コリンは、炎症への集積が低いとされ、腫瘍特異性が高いと言われているが、実際の肺結節の鑑別診断において、FDG と比較した研究は少ない。

対象は、肺に結節性病変のある患者 29 人である。11C コリンは、10mCi 投与後、5 分後より胸部を中心に撮像を行った。1 週間以内に FDG-PET 検査も施行した。FDG は 10mCi 投与後、1 時間後から、頸部より大腿まで撮像した。解析は、SUV (Standardized uptake value) ならび

に集積比(病変内最大値 / 正常肺野平均値)を使用した。確定診断は、19 例が病理学的に、10 例が臨床経過から決定された。その結果、

1. 18 病変が悪性 (Adenocarcinoma あるいは Squamous cell carcinoma)、11 病変が良性 (Pulmonary tuberculosis, benign tumor, non-specific inflammation など) であった。

2. コリンの集積比と FDG 集積比との相関を取ると、

悪性病変では  $Y = 1.9409X - 1.0405$   $R^2 = 0.46$

良性病変では  $Y = 1.0076X - 1.3814$   $R^2 = 0.98$

悪性と良性では相関曲線に有意差はなかった。

3. 良性悪性の境界を設定し、それぞれの検出感度を求めると

コリンでは、集積比=9 とすると、感度 56%、Negative predictive value=58%

FDG では、集積 SUV=6 とすると、感度 67%、Negative predictive value=65%

両者のいずれかを用いて診断すると、感度 78%、Negative predictive value=73%

結論として、肺結節性病変の集積には、コリンと FDG で有意の相関があった。また、良悪性の鑑別に関して、コリン集積比が 9 以上、FDG 集積 SUV で 6 以上では、悪性病変であった。コリンは FDG に取って替わる検査ではなく、FDG にコリンを加えることにより診断精度が向上する可能性が示唆された。

### 2) 11C-0-メチルチロシンによる癌診断の研究

11C-0-メチルチロシン (OMT) は新しいアミノ酸輸送のトレーサーとして、石渡らの基礎研究により腫瘍診断の可能性が示されている。岩田らにより新しい小型の自動合成装置が開発され、簡便に合成できるようになった。老人研での最初の臨床研究では脳腫瘍の診断に成功した。今回は全身 PET により体幹部の生理的集積および腫瘍の検出について、FDG と比較し予備的な検討を行った。

OMT は岩田らの開発した自動合成装置で合成した。各種の腫瘍・腫瘍疑いの患者 17 名に、絶食後 20-30mCi の OMT を静注、10 分後より PET 撮像した。FDG-PET を 1 週間以内に施行し、24 病巣について所見を比較した。8 人は島津社製 PET HeadtomeIV、9 人は Siemens 製 PET-CT Biograph sensation 16 で検査が行われた。なお脳腫瘍疑いの 1 名は OMT-PET のみ施行された。

その結果、感度は FDG 94% (15/16)、OMT 75% (12/16)、特異度は FDG 43% (3/7)、OMT 75% (6/8)、正診率は FDG 78% (18/23)、OMT 75% (18/24) であった。FDG は感度で優れており、OMT

は特異度が高かった。OMT は胆嚢炎などの炎症には FDG のような高い集積は示さなかった。悪性リンパ腫には明瞭な OMT の集積が認められたものの、FDG よりはかなり低かった。食道癌では、FDG が偽陽性となったリンパ節に OMT はあまり入らず陰性であった。脳腫瘍、肺癌では OMT の腫瘍・筋肉比は 2.0 前後であった。膵癌・大腸癌への OMT の集積は筋肉比 1.5 前後で低かった。生理的には、膵・肝への集積が低い、腎・尿路排泄所見が認められた。

結論として、OMT は FDG ほど感度が高くないが、炎症への集積が低く特異度に優れ、膵・肝への集積も低い。アミノ酸としてはユニークなトレーサーであり腫瘍診断について、更に検討が必要である事が示唆された。

### 3) [18F]FRP170 による癌の低酸素イメージング

FRP170 はポーラ化成工業で開発された低酸素細胞放射線感受性増感剤である。FRP170 は nitroimidazole (MISO) 誘導体に属し、高い水溶性を有するようにドラッグデザインされている。これまでに MISO の 18F 標識化合物 18F-FMISO による低酸素細胞イメージングが多数報告されているが、画像コントラストが悪いこと、投与から撮影まで数時間を有することが欠点となり、広く普及するには至らなかった。これは MISO の脂溶性の高さに起因していると考えられている。RP170 の高い水溶性により、これらの欠点を克服できることが期待される。東北大学では数年前より PET 検査用低酸素マーカー 18F-FRP170 の開発を試みており、岩田教授らのグループがその 18F 標識に初めて成功した。

2004 年 10 月より臨床応用（正常ボランティア）を開始し、2005 年 1 月からは癌患者を対象とする研究を開始した。これまでに十数例の検査を施行している。

対象は肺癌患者 2 例（症例 1、79 歳男性-扁平上皮癌、症例 2、59 歳男性-腺癌）である。18F-FRP170 約 185MBq (5mCi) を静注直後からダイナミック撮影を開始した。PET 撮影には島津製 SET-2400W 東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンター内設置) を用い、0~30 分は 2 分ごと、30 分以降は 5 分ごとに撮影した。扁平上皮癌患者は 2 時間後まで撮影し、腺癌患者は 1 時間後まで撮影した後、東北大学病院に移動して投与 2 時間後の static 撮影を PET/CT カメラ (Siemens 社製 Biograph LSO Duo) を用いて Emission 3 分/bed で撮影した。

両症例とも 18F-FRP170-PET とほぼ同時期に FDG PET (約 185MBq 投与後 1 時間で撮影) を施行した。

方法は各症例において腫瘍、筋肉、血液プール（胸部

大動脈) に関心領域を設定しての Standardized Uptake Value (SUV) を測定した。関心領域内の SUV の最大値を SUVmax とし、その関心領域の代表値として用いた。また、腫瘍筋肉比 (T/M)、腫瘍血液比 (T/B) を算出した。その結果、

(1) 腫瘍の FRP とりこみは投与後早期にピークに達し、その後ゆるやかに減少する。

(2) 腫瘍/血液比は投与後 10 分後まで急速に上昇して 1.0 を越える。それ以降の上昇は緩やかであり、2 時間後でも 1.25 程度である。

(3) 腫瘍/筋肉比は投与後 10 分程度でピークを示し、以後 60 分程度まで徐々に減少する。症例 1 ではその後ゆるやかに上昇する傾向が見られた。

今回の検討により、FRP 投与後 2 時間まで待たしても腫瘍/血液比、腫瘍/筋肉比の大きな増加は期待できず、放射能の低下による画質劣化を考慮すると投与後 60 分以内で評価する方が利得が大きいと判断した。しかし症例によっては、60 分から 120 分後にかけて、腫瘍/筋肉比が徐々に上昇しており、後期の方が低酸素細胞の情報を反映する可能性がある。臨床的には、静注後 1 時間後と 2 時間後の 2 点で撮像するのが適切かもしれない。これまでに報告された低酸素マーカーを用いたその動態を検討した報告は少ない。Kaisa L の FETNIM を用いた報告では下咽頭腫瘍においては投与後 20 分以降では常に activity は腫瘍 > 血液 > 筋肉であり、我々の結果と同様であった。腫瘍/筋肉比を算出すると、全 8 症例における経時変化は様々であり、いくつかの症例では経時的に増加する傾向が見られた。そのため、最適な撮影タイミングについてはまだ議論の余地がある。Eschmann らによる FMISO を用いた検討では、投与後数分までのダイナミックカーブの違いを指標として腫瘍の治療反応性との相関を検討している。カーブをタイプ 1 : rapid washout、タイプ 2 : intermediate、タイプ 3 : accumulation パターンに分け、タイプ 1 の治療反応性が良く、タイプ 2・3 は不良であることを示した。

### 4) 肺がん検診に関連した PET-CT の診断精度に関する検討

FDG PET (/CT) は肺がんの画像診断で高い精度を有するといわれているが、日常臨床上の診断限界が存在する。本研究は非固形結節に限定したエビデンスに基づく良悪性鑑別を決定するために施行した。CT による肺がん検診の対象となった症例のうち画像上非固形性結節に相当する結節が発見され、肺がんの疑いと診断された 85 例 (悪

性：19例、良性：66例）について FDG PET(/CT)を施行し、結節の良悪性鑑別が可能であるかどうか検討した。PET 所見、CT 所見、年齢、喫煙歴、腫瘍マーカーを含む血液検査の結果から、SUV 値（最大、平均、バックグラウンド比）、サイズ、胸膜陥入像、気管支拡張像が鑑別に有用であった。母集団における鑑別の確実性は最大 SUV、胸膜陥入像、気管支拡張像の順に統計学的に有意であり、その精度は感度 74%、特異度 71%、正診率 90%であった。CT 検診で発見される非固形結節に限定した肺結節の鑑別診断に FDG PET(/CT)は有用である。

### 5) 検診に関連するリスクベネフィットについての検討

FDG PET(/CT)がん検診は、癌罹患率の低い若年層のベネフィット・リスク比が、高齢者層に比べて小さい可能性があるため、被曝によって蒙るリスクとがん発見により得られるベネフィットを平均余命伸縮の共通尺度で評価し、年齢・性別毎のベネフィット・リスク比を試算した。縮命算出には、ICRP の 1990 年勧告を具現化したソフトを使用した。年齢  $u_0$  で等価線量  $DH$  の被曝をしたとき、の縮命  $S(u_0)$  を求め、それを被曝した全ての臓器・組織について合算することにより縮命  $S(u_0)$  を算出した。CT については CT-AEC を使用したもの、10mA 一定で撮影したときの被曝線量を使用した。18FDG の投与量は 3.7MBq/kg とした。ベネフィットは、検診を受診した結果、早期に癌を発見、治療することによって検診を受診しなかった場合と比較して延びた寿命である。得られたリスクとベネフィットを利用して、FDG PET(/CT)がん検診におけるベネフィット・リスク比の評価を行った。ベネフィット・リスク比が 1 を超える年齢は CT-AEC 使用時で男性 50~54 歳、女性 45~49 歳であった。また、管電流を 10mA 一定にした場合は男性 40~44 歳、女性 35~39 歳であった。これよりも高い年齢の受診者の検診が有効であると考えられる。CT の撮影条件の工夫により被曝線量を抑えることが出来れば、ベネフィット・リスク比はさらに低い年齢層から 1 を超えると考えられる。

### 6) FDG による悪性腫瘍化学療法の効果判定：実験的腫瘍モデルでの検討

腫瘍核医学においてブドウ糖類似体である、 $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG) を用いた PET 検査が全身検索や治療効果判定・再発検索などに重要な役割を果たしており、特に化学療法を行った際に、形態に先行して現れる代謝の変化から治療効果を早期に推測できるという報告が多数見られる。そこで腫瘍動物モデルを用いて、

癌化学療法後比較的早期の糖利用能の変化をきたす要因を検討する目的で、2種類の抗腫瘍治療薬を投与した際におこる FDG の集積変化をアポトーシス促進の指標や組織学的所見などと比較検討した。

方法は Wistar 雄性ラットに肝癌 (KDH-8) を同種移植し、11 日後に化学療法 (Cyclophosphamide または Gemcitabine) を施行し、48 時間後に  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AnnexinV と  $^{18}\text{F}$ -FDG を静脈内投与し、 $^{18}\text{F}$ -FDG と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AnnexinV を用いた Double Tracer Study を行った。全採血致死させ、腫瘍及び各臓器を摘出し  $^{18}\text{F}$  と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の放射線量を測定した。さらには腫瘍組織は各種染色 (HE、GLUT-1、TUNEL) を施行し各値を比較検討した。

その結果、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  $^{18}\text{F}$ -FDG 集積及び腫瘍血液比・腫瘍筋肉比は全て有意に低下した。他方  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AnnexinV の集積は TUNEL 染色陽性細胞の増加に伴って化学療法後に上昇した。しかし GLUT-1 の陽性率には治療の有無による有意な変化を認めなかった。また  $^{18}\text{F}$ -FDG と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AnnexinV の集積には  $r = -0.75$  の有意な負の相関が認められた。

今回の実験結果より、担癌ラットモデルにおいて癌化学療法後の腫瘍組織の  $^{18}\text{F}$ -FDG の集積が低下し、糖利用能低下が明らかとなった。他方、この化学療法により TUNEL 染色陽性細胞も増加し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AnnexinV の集積も増加して、アポトーシスが促進していることも示された。さらには  $^{18}\text{F}$ -FDG 集積と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AnnexinV との間に良好な負の相関関係が見られており、FDG-PET がアポトーシスを伴う治療効果の結果、集積低下を示すことが示唆された。このように FDG-PET 検査が治療効果判定の早期判定に重要かつ有用であることが組織学的検討からも明らかとなった。他方、GLUT-1 染色所見は今回の処置により変化が見られず、化学療法時のブドウ糖の腫瘍への取り込みの制御機構について今後様々な角度から研究を継続していく必要がある。

### 7) -PET の臨床的有用性に関する研究- PET と CT、MRI など先端画像との比較検討

FDG-PET にて悪性腫瘍と良性腫瘍鑑別診断の閾値と考えられている SUV2.5 以上の病変とそれ未満の病変で、各臓器の病変数の検出能を比較した。症例は何らかの悪性腫瘍 (内訳：食道癌 1 人・乳癌 1 人・内分泌癌 3 人・膀胱癌 1 人・大腸癌 8 人・肉腫 2 人・卵巣癌 2 人・胃癌 1 人) を持つ 19 症例で、1 ヶ月以内に FDG-PET と拡散強調画像

を撮像したものを対象とした。多発肝転移や腹膜播種などは数を数えることが難しかったため、のべ患者数での比較となった。

SUV 値にかかわらず、FDG-PET で指摘できている病変に関してはすべて拡散強調画像で描出ができた。FDG-PET でも SUV 値によらず、低い SUV 値の病変も視覚的に指摘可能なものがあつたが、いずれの部位でも拡散強調画像と比較すると、拡散強調画像の方が FDG-PET よりも検出率は高かった。特に MRI の高い分解能から、小さな病変の集簇像がはっきりと観察できることが多く見られた。

一方、リンパ節転移に関しては FDG の集積があるものに関しては基本的に「転移有り」と判定ができるのに対し、拡散強調画像ではあまりにも多くのリンパ節が描出されてしまい、転移かどうかの診断は難しい。

2) 転移性肺腫瘍に対する RFA 治療を行った 17 病変を対象にした拡散強調 MRI では、プロトコールに則った RFA 治療を完遂できたものに関しては、ほとんどの症例で治療後に信号が完全に消失し、最も短い時間に確認できたものは治療後 2 時間で、信号の消失が確かめられた。

これまでの検討では拡散強調 MRI は小さい腫瘍を見つけることができる感度に優れた癌診断法と考えられた。しかし①MRI T1, T2 強調画像あるいはエックス線 CT などとの比較読影が必要なことが多いこと、②優れた感度の反面、FDG-PET に比較し、疾患特異性が低く、正常リンパ節まで陽性像となることが多い、など解決すべき課題も多いことが明らかとなった。

### 8) PET-CT の融合画像を用いた 3 次元 Navigation Image の作成

従来から CT による 3 次元画像は数多く報告されており、立体的構築の把握などに高い有用性が示されている。しかも近年の多検出器型 CT の登場により飛躍的に空間分解能が上昇し、高精細かつ広範囲の 3 次元画像が得られるようになった。しかし CT の 3 次元画像で描出されるものは骨・血管、あるいは気管支や消化管などの管状構造物といったコントラストが強いものに限られており、3 次元画像において腫瘍そのものを描出することは困難であった。一方、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。したがって 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。

当施設では PET-CT に積極的に造影剤を使用し、3 次元画像を作成している (図 1)。現在外科手術は内視鏡を用いた低侵襲手術が数多く行われているが、最も大きな問

題点は視野が狭いことによる手技の難化である。PET-CT による 3 次元画像は解剖学的構造と腫瘍の位置を立体的に画像化できるため、内視鏡手術の術前ナビゲーションとして有用性が高いものと考えられる。

### 4 倫理面への配慮

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って実施する。患者本人には各施設ごとの倫理審査委員会または機関審査委員会の承認が得られた説明文書に基づき口頭で詳しく説明する検査についての説明を行った翌日以降に患者本人の検査への同意が得られた場合、所定の同意書に署名の上、検査のための登録を行う。本検査に携わる研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて、研究実施計画書を遵守するものとする。

### 研究成果の刊行発表

#### 外国語論文

1. Nishio T., Murakami K., Distributions of +decayed nuclei generated in the CH<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O targets by the target nuclear fragment reaction using therapeutic MONO and SOBP proton beam. *Medical Physics*. 32(4):1070-1082, 2005.
2. Watanabe, T., Endo, K., et al., Phase I study of radioimmunotherapy with an anti-CD20 murine radioimmunoconjugate (90Y-ibritumomab tiuxetan) in relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 96:903-910, 2005.
3. Zhao S, Tamaki N, et al., Biologic correlates of intratumoral heterogeneity in <sup>18</sup>F-FDG distribution with regional expression of glucose transporters and hexokinase-II in experimental tumor. *J Nucl Med* 46(4): 675-682, 2005.
4. Takahashi K, Fukuda H, et al., Synthesis and in vivo biodistribution of BPA-Gd-DTPA complex as a potential MRI contrast carrier for neutron capture therapy. *Bioorganic & Medicinal Chemist* 13:735-743, 2005.
5. Yago Y, Kubota K, et al., Cold tuberculous abscess identified by FDG-PET. *Ann Nucl Med* 19:521-524, 2005.
6. Tateishi U, et al., Prediction of Lung Adenocarcinoma Without Vessel Invasion: A CT Scan Volumetric Analysis. *Chest*. 182(5): 327-83, 2005.