

綜 説

ポジトロン断層の現状と新しい 腫瘍核医学の開発

窪 田 和 雄

東北大学抗酸菌病研究所放射線医学研究部門*

Present Status of Positron Emission Tomography and New Development in Nuclear Medicine Oncology

Kazuo KUBOTA

*Department of Nuclear Medicine and Radiology, The Research
Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University*

Key words: positron emission tomography, nuclear medicine, tumor diagnosis, methionine, deoxy-glucose

ポジトロン断層, 核医学, 腫瘍診断, メチオニン, デオキシグルコース

I はじめに

X線CTの普及と高解像力化, さらにMRIの発展により, 画像診断は, 横断解剖画像が近年の主流になってきた。これに対応して, 古くからあった病巣診断のための肝シンチグラフィー, 脳シンチグラフィーなどの古典的核医学診断は衰退した。一方コンピューター技術の進歩により画像処理が容易になり, RIによる断層画像, single photon emission tomography (SPECT)も実用レベルで普及し, 心筋血流, 心機能, 腎機能に代表される機能診断, 病態診断に核医学はその特徴を発揮するようになった。機能診断の究極と言えるのがポジトロン断層であり, 他の方法では得ることのできない生化学的画像情報を提供する。

II ポジトロン断層の特徴

ポジトロン断層 (positron emission tomography 以下PETと略)は, 陽電子 (ポジトロン) を放出する放射性核種で標識された薬剤を被検者に投与し, ポジ

*平成5年4月より東北大学加齢医学研究所に改組。

トロン断層装置を使って体外計測することにより, 投与した薬剤の体内分布を横断断層図として定量的に画像化する技術であり, 核医学検査の一種である。最大の特徴は, 生体の代謝, 情報伝達の指標となる重要な物質を, 構造を変化させることなくそのままの形で標識薬剤として利用できることにある。つまり, ポジトロン核種として, ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N など生体構成元素の同位体を, また水素についてはポジトロン放出核種がないため類似の ^{18}F を用いて, 各種薬剤を標識合成することができる (表1)。また, ポジトロン放出核種の性質を利用した, きわめて定量性の高い検出方法にも特徴がある。つまり放出された陽電子 (ポジトロン) はそれぞれの核種により異なるエネルギーを持ち, 一定の距離を飛行した後陰電子と遭遇し消滅する。この時2本の消滅光子 (ガンマ線) が互いに180°方向に発生し, このエネルギーは511KeVと核種によらず一定である。この511KeVの2本のガンマ線を同時に検出することにより, 散乱線を排除することができ, かつ体内深部・表層など発生部位によらず, 減弱は生体を横切る長さだけに依存する。これを外部のガンマ線

表1 PET で用いられる代表的核種

A サイクロトロン生産核種

核 種	半減期 (分)	エネルギー (MeV)
^{11}C	20.4	0.97
^{13}N	9.96	1.19
^{15}O	2.05	1.7
^{18}F	110	0.635

ガンマ線はすべて
511KeV

B ジェネレーター生産核種

親核種	半減期	子核種	半減期
^{68}Ge	275日	^{68}Ga	68.3分
^{82}Sr	25日	^{82}Rb	1.3分
^{62}Zn	9.1時間	^{62}Cu	9.8分

源による透過形断層撮影で求めた質量吸収係数と組み合わせることにより、完全な吸収補正ができ、絶対値が求められる¹⁾。

解像力は最新のPETで5 mm前後であり、CT、MRIに劣る。すなわち解剖学的情報の検出にすぐれているCTに対して、生化学的・生理学的情報の検出にすぐれているのがPETである。

用いられるポジトロン核種は短半減期であり(表1)、少ない被曝で人体に投与できるという利点がある。しかし、遠距離を輸送する時間はなく、自家合成しなくてはならないという欠点がある。このためサイクロトロンや自動合成装置が必要となり、合成、無菌化、品質管理などに放射性薬剤の専門家の協力が望ましい。検出器のPET本体と合わせると多額の費用を要するというのが最大の問題点である。

例外としてジェネレーターで生産するポジトロン核種がある。ルビジウム82がその代表である。親核種ストロンチウム82を購入し、生成される ^{82}Rb を分離して使用する。これは $^{82}\text{RbCl}$ として心筋血流の診断に使われる。この他 ^{62}Cu 、 ^{68}Ga などの金属核種があるが、いずれも代謝薬剤を標識するのは困難であり、従来のテクネチウム99mと似た使い方になり、PETのすぐれた検出性能のみを利用することになる。

III PETの臨床応用の現状

歴史的には ^{15}O で標識した酸素、二酸化炭素による脳の酸素代謝の計測法が最初に開発され、血管障害、次いで脳腫瘍の研究が行われた。糖の場合、解糖系の最初のステップ、6位のリン酸化だけを測定すること

表2 ポジトロン断層の臨床適応

1 脳神経

- てんかんの病巣診断、手術範囲の決定
- 脳腫瘍悪性度、浸潤範囲、生検部位の診断
- 脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別
- 痴呆性疾患の鑑別診断
- 脳梗塞などの病態診断

2 心臓

- 虚血心筋の viability の評価
- 虚血心筋のバイパス手術などの治療評価
- 心筋症などの病態診断

3 腫瘍

- 良性・悪性の鑑別診断
- 悪性度の診断、予後の推定
- 転移の診断
- 治療評価、再発と瘢痕の鑑別診断

ができる薬剤として、 ^{18}F フルオロデオキシグルコース(FDG)を用いた糖代謝モデルが開発された。脳のエネルギー代謝基質として、糖代謝の測定により神経生理学の研究、各種脳疾患の研究が行われた。また ^{11}C メチルスビペロンによるドーパミンレセプターの描出に代表される神経受容体の研究も盛んになった。最近では ^{15}O 標識 H_2O 、水の静注による脳血流の測定が聴覚や視覚刺激など神経賦活試験によく使われている。PETは*in vivo*神経生理学研究の最も有用な方法となった。また各種神経疾患の病態診断が積み重ねられた結果、現在PETならではの臨床的有用性が広く認められているのは、脳腫瘍、てんかん、痴呆、脳梗塞の診断と治療評価である(表2)。

近年、虚血性心疾患の増加と冠動脈バイパス手術やPTCAの普及により、心筋の viability の評価が心臓核医学の重要な課題になっている。一方、 ^{201}Tl による運動負荷心筋シンチグラフィの再分布像では、不完全分布のため心筋の viability を過少評価することが問題となっている。心筋は食後血糖値が高い時はグルコースをおもなエネルギー源としている。絶食時は健康心筋ではその6割以上を遊離脂肪酸に依存するのに対し、虚血心筋ではグルコースが使われる。虚血が進むと嫌気性解糖が主となり、さらに進行して心筋壊死に至ると代謝はなくなる。これにより、糖代謝薬剤FDGとPETにより、心筋虚血の程度と壊死を診断することができる。また、 ^{13}N アンモニアが血流の指標としてよく使われ、 ^{11}C パルミチン酸による心筋脂肪酸代謝の評価も心筋症などに使われている²⁾。

脳以外の腫瘍診断の研究の進展は、心臓などに比して遅かった。 ^{11}C チミジンが一番良さそうな気がするが、標識合成の困難さが大きく一般的でない。FDG, そして ^{11}C メチオニンによる肝臓、肺などの腫瘍診断が1982・3年に始まり、80年代後半以降、PET センターの増加につれてこの分野も拡大した。89～90年頃に至りやっと全身の主要臓器の癌診断の報告が出そろった。その中で、良・悪性の鑑別、悪性度の診断に有用性が示された。最近では治療に直結する情報を求めて、治療評価、癒痕と再発の鑑別、治療効果の予測といった分野への新しい発展が見られ、有用性が拡大した。これらの詳細は後述する。

現在日本にPET は17施設にある。ヨーロッパ全体が日本とはほぼ同じくらいである。米国は施設数では60～70、台数で150近いという。90年代に入って米国でPET が急速に増え、clinical PET という言葉が使われはじめ、以前の研究のための臨床から、より簡便な手法で、臨床に役立てるための実用性を重視したPET の臨床応用が強調されるようになった。また、米国では小規模の病院でサイクロトロンを持たずに、ふだんはルビジウム82のジェネレーターを使用して心筋の血流の検査を行い、時々近くの大学からFDG を買って、他の検査を行うという施設も現れた。グラントで払うことができない場合PET は有料となり、1,600～2,000ドルが請求されるという。PET を保健診療に組み込もうという運動が盛んになり、Institute of Clinical PET という会社（圧力団体）が作られ活動している。冠動脈バイパス手術の正しい適応決定にPET に勝るものはなく、コストもムダな検査、ムダな手術を計算すると高くはないというのが彼らの主張であるがまだ保健支払いは認められていない。FDA はルビジウム82のジェネレーターは認可したが、各施設で作るFDG はまだ審査中である。日本核医学会は92年の総会ではじめてPET の臨床拡大のための会議を開きアピールしたがまだ保健診療への道は遠い。しかし他の方法では得ることができない代謝情報の意義は大きく、神経生理やさまざまな病態診断への応用を求めて、研究は急速に拡大している。以下に癌診断への応用について我々の経験を主に述べる。

IV PET による腫瘍診断

A 背景

1969年の開発以来、ガリウム67による腫瘍シンチグラフィが一時隆盛を見た。しかし、腫瘍集積機序に

不明な点が多く、 ^{67}Ga 集積が癌のいかなる病態生理学的特徴を反映しているのか、十分な説明はなされていない。また炎症病巣にも集まり、近年は間質性肺炎など炎症病巣の診断薬として、使用される頻度が高くなっている。このため、 ^{67}Ga による癌診断は近年急速に衰退し、これに変わる核医学の特性を生かした新しい方法が求められている。

癌の病態は、未分化、増殖、転移などに要約される。その背後にある生化学的現象の研究は半世紀以上の歴史を有し、癌における呼吸の低下と解糖の亢進が1930年代に発見されたのに始まる。その後、解糖系、核酸代謝系の酵素活性が実験腫瘍の増殖速度と比例することが示された。腫瘍ウイルスを使った悪性転換細胞の研究では、細胞が悪性化すると糖、アミノ酸、アミノ糖などの膜輸送が亢進することがわかった。また最近ではras, srcなどのオンコジーンを細胞に導入するとグルコーストランスポーターの発現が亢進することが報告され³⁾、手術で摘出したヒトの各種癌組織中にもトランスポーター発現亢進が証明された⁴⁾。このような癌細胞の特徴を診断に応用することがPET で行われた⁵⁾。

B 糖代謝薬剤

癌の生化学特性を応用し、糖代謝阻害剤による化学療法の研究が行われたことがあり、この中で2-deoxy-D-glucose がはじめて登場する。 ^{18}F での標識がBrookhaven で井戸らにより開発され、実験腫瘍への集積がSom ら⁶⁾により発表された。臨床応用は脳腫瘍がNIH のDiChiro ら⁷⁾により、転移性肝癌の診断がYonekura ら⁸⁾により1982年に報告され、以降最も広く使われている。また単に癌を検出するだけでなく、グリオーマの悪性度とFDG で測定した糖代謝量がよく相関することが示されている⁹⁾。そして同じグループのPatronas ら¹⁰⁾によれば、予後を左右する因子として、病理学的なグレードよりも、糖代謝の程度の方が重要であったという。

FDG はグルコースと競合的に細胞内に取り込まれた後リン酸化を受ける。FDG-6リン酸は細胞膜を通過することができず、またこれ以上解糖系の代謝を受けることもなく、細胞にトラップされた状態でとどまる。しかし肝、腎の尿細管上皮、小腸にはグルコース6フォスファターゼがあり、FDG-6リン酸を加水分解することができる。このためFDG が正常肝には蓄積せず排泄型となり、肝の腫瘍には時間とともに蓄積してゆき、FDG を投与してから40～50分経つと、腫



図1 FDG5.1mCi投与後40分の下腹部のPET像
傍大動脈リンパ節腫大が数個陽性描出されている。
腫瘍/筋肉比は9.4。悪性リンパ腫である。

瘍が高いコントラストで描出されるようになる⁸⁾。FDGは尿路排泄されるので、尿路の放射能にさえ注意すれば、腹部への正常分布は少なく、腹部腫瘍の診断に向いている(図1)。

東北大でも新しい糖類似体を標識した薬剤の開発が多田らにより行われ、¹⁸Fフルオロデオキシマンノース、¹⁸Fフルオロデオキシガラクトース(FDGal)などが有用であるとわかった。肝細胞ではガラクトース代謝が盛んであり、この特徴を残している肝細胞癌において高いFDGalの取り組みがみられた。肝癌の分化度診断薬として、福田らにより臨床研究が行われている。

C 核酸代謝薬剤

³Hチミジンの集積は腫瘍の増殖速度に比例し、DNA合成の指標として細胞動態の研究には古くから使用され、¹¹Cチミジンも1962年に開発された。しかし合成上の問題点から臨床応用は遅れ、1988年に初めて非ホジキンリンパ腫の臨床研究が報告された¹⁰⁾。東北大ではウリジンの類似体として¹⁸Fフルオロデオキシウリジンが石渡により開発され、阿部が肺癌に、白石が脳腫瘍に応用し、脳腫瘍の診断の方が有用であった。

D アミノ酸代謝薬剤

アミノ酸薬剤は⁷⁵Seセレノメチオニンが1962年通常の核医学用脾診断薬として開発された。しかし半減期が長く(120日)、投与量が少ないこと、臓器の重なりなどのため良好な画像は得られず放棄された。1976年Comarらが¹¹Cメチオニンを開発し、脾臓のPET診断を行った。しかし、慢性脾炎も、脾癌もともに正常脾よりも¹¹Cメチオニンの集積は低く、両者の鑑別

はできなかった。我々は、脾臓をはなれて、腫瘍自体へのアミノ酸の集積という観点から研究をスタートした。岩田らが新しい合成法を開発したのを期に11種の¹¹C標識アミノ酸、2種の¹⁵N標識アミノ酸がラット実験腫瘍を用いて調べられた。その結果腫瘍集積が最も高いのは¹¹C ACPC (amino cyclopentane carboxylic acid) 非代謝性のアミノ酸輸送のマーカーであり次が¹¹Cメチオニン、そして¹¹Cロイシンの順であった。腫瘍血流比はメチオニンが最も高く、必須アミノ酸で合成効率も良い¹¹Cメチオニンが腫瘍診断に最適であることがわかった¹¹⁾。また、この薬剤の全身への分布を、ラットの全身オートラジオグラフィーを用いて検討すると、肝、脾、消化管壁、などに高い生理的な集積があり、腹部では腫瘍とのコントラストがつかないが頭頸部、胸部では十分なコントラストが期待できることがわかった。そこで肺癌患者に¹¹CメチオニンのPETを施行したところ、腫瘍は美しく描出され、我々は世界で初めての経験に興奮した。1983年のことである¹²⁾。脳腫瘍については、少し後にスウェーデンのウプサラのグループが報告し、東北大、ハノーバー、秋田脳研などが続いた。頭頸部腫瘍、乳癌はフィンランドのグループが最近報告し¹³⁾、各部位の臨床報告が出そろった。

¹¹Cメチオニンの腫瘍集積機序についても石渡らが解析をすすめた。メチオニンはタンパク合成に向うだけでなく、Sアデノシルメチオニンを経てメチル基転移をおこすなど複雑な代謝をたどる。培養癌細胞ではメチオニン依存性という現象が知られており、癌化に伴う核酸代謝の異常と関係づける報告もある。PETで問題となるのは¹¹Cの半減期(20分)から考えて投与1時間が限度である。実験の結果、分布を決定づけるのはトランスポートであること。分布した後、ラットでは1時間までに脳で67%、血漿で70%、腫瘍で77%がタンパク分画に入り、フリーのメチオニンを除くとその他の代謝産物は12~14%であった¹⁴⁾。ヒトの血漿の分析でも同様であったが、栄養状態に左右され、個人差が大きいことがわかった¹⁵⁾。そこで、血中のフリーのメチオニンを簡便に測定して入力関数とし、Patlakのモデルに従い、メチオニンの組織へのinfluxを求めて、PETのデータを定量化する方法がHatazawaら¹⁶⁾により開発された。同時に、もっと簡単な方法、腫瘍/筋肉比、あるいは投与量と体重で校正した放射能の比でも臨床的有用性は維持されることが示された。



図2 ^{11}C メチオニン8.5mCi投与後5分(左側)および35分(右)の画像
5分の像では血中放射能が高く、上大静脈、大動脈が描出されている。35分の像では腫瘍への ^{11}C メチオニン集積が明瞭である。肺大細胞癌であった。

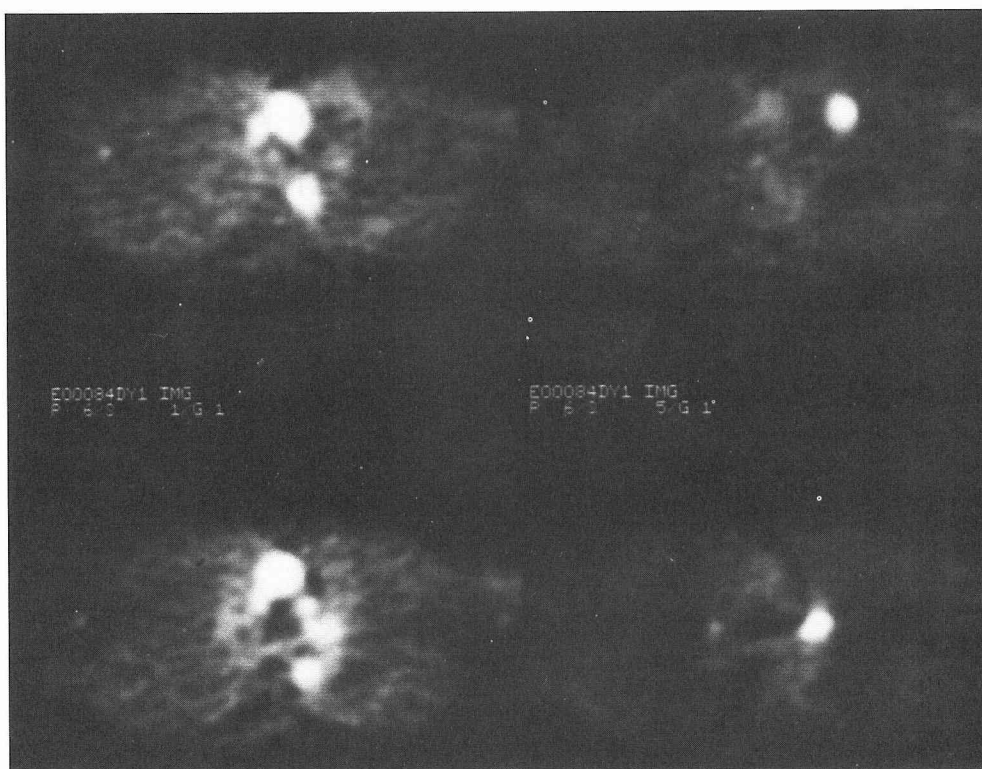


図3 FDG8.7mCi静注後5分(左側2枚)および40分(右側2枚)の像
上段2枚が肺原発巣のレベルの断面。下段2枚が肺門リンパ節のレベルの断面。投与5分の像では大血管が描出され、40分の像では肺腫瘍と左肺門リンパ節が明瞭に描出されている。扁平上皮癌と肺門リンパ節転移が証明された。

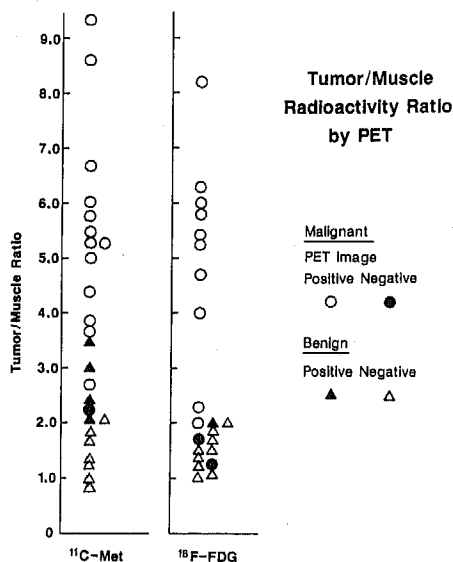


図4 FDGと ^{11}C メチオニンによる肺結節影鑑別診断結果，縦軸は腫瘍への放射能集積を示す。

○印は悪性と病理診断がついた例。

△印は病理的診断良性。

白抜き印はポジトロン断層による正診例。

黒印は誤診例。

V PETによる腫瘍の質的診断

最初の ^{11}C メチオニンのシリーズ¹⁷⁾で肺癌と良性疾患が区別できることがわかったので，次に胸部異常影精査で紹介された肺結節影の鑑別診断を行い，後の病理診断と比較するというprospective studyを行い，FDGとメチオニンを比較した。同一患者で2種の薬剤を使うことは時間的に難しく，数人にとどまったが，他の患者では無作為にどちらかの薬剤を使った。PET施行後に腫瘍へのRI集積を腫瘍/筋肉比により評価し，良性か悪性かを判定した。図2，3にその結果を示す。 ^{11}C メチオニン，FDGいずれのトレーサーを使用しても，悪性腫瘍への集積は明らかに高く，かつ広い範囲に分布し，良性では低いことが明らかである(図4)。メチオニンの正診率は79% (19/24)，FDGの正診率は86% (19/22)，両者に有意差はなく，全体での正診率は83% (38/46)だった。このデータは現在の画像診断の中では非常に高い値であり，PETの良・悪性鑑別診断への有用性を示している¹⁸⁾。

軟部組織腫瘍でも良性と悪性の鑑別はFDGにより良い成績がセントルイスから報告されている¹⁹⁾。

前述したように，脳腫瘍の悪性度の診断にFDGは有用であった。 ^{11}C メチオニンでもグリオーマのグレードとの相関が，東北大，ウプサラ，ハノーバーから報告され，最近秋田脳研 Ogawa ら²⁰⁾の50例の報告では，確かに悪性度との相関はあるが ^{11}C メチオニンの特徴はCTやMRIでは決定できない腫瘍の浸潤範囲を正確に決めることにあるという²⁰⁾。

最近，生検腫瘍組織を用いて細胞増殖を測定する方法が使われるようになった。Ki67抗体による免疫組織染色とかフローサイトメトリーによる増殖指数の測定をPETのデータとつぎ合わせるという研究が行われている。トゥルク(フィンランド)のグループが頭頸部腫瘍でFDGの腫瘍集積と増殖指数の相関を報告し²¹⁾，千葉大のOkada ら²²⁾は悪性リンパ腫のKi67抗体陽性率とFDG集積，さらに予後とFDG集積の相関を報告した。 ^{11}C メチオニンでは，やはりトゥルクから乳癌について¹³⁾，国立中野病院の原らが肺癌について，フローサイトメトリーによる増殖指数との相関を報告した。

リンパ節転移などの診断にもPETは有用である。我々の鑑別診断のシリーズでも何例か経験したが，ハイデルベルクのグループでは49例のステージ2以上の肺癌でFDG-PETによるリンパ節転移の診断，ステージングを行い，CTよりも高い精度で手術所見と一致した²³⁾。

しかし転移の診断のためには広い範囲の検索が必要であり，現在の5cm～15cmの範囲の断層面を撮影するPETでは困難である。最近UCLAから，吸収補正を行わずに半身ずつ撮影し1時間近くかけて全身像を撮る方法が報告された²⁴⁾。実用的ではあるが定量性はなく，アーチファクトもある。将来，全身を同時に撮影できるような全身PETが開発されることにより，全身の病巣検索や全身の薬剤動態の研究が容易になると期待される。

以上のように，良・悪性の鑑別，悪性度の診断，予後の推定，ステージの決定，転移の診断などPETは腫瘍の存在診断ではなく，質的診断に臨床的に有用であることがわかった。

VI PETによる治療評価

腫瘍の体積は，細胞分裂による増殖と，死細胞が失われ排除されてゆくバランスにより決定される。死んだ腫瘍細胞がfibrosisに置換されたとき，治療は効いても体積は減少しないという状況が生ずる。また，手

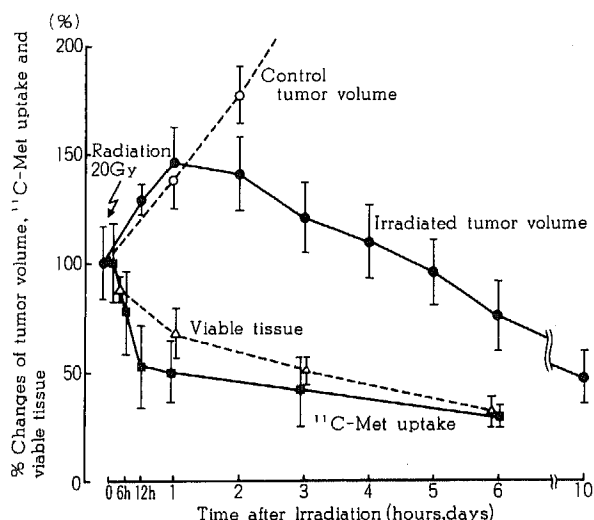


図5 20Gy コバルト60 1 回照射後、AH109A 腫瘍への ^{11}C メチオニンの集積の変化(■), 定量組織学的測定による腫瘍壊死の割合(△), 腫瘍体積の変化(●), コントロール腫瘍の体積(○), を同一座標でプロットし, 比較した。

術後に生じた瘢痕組織は, 転移・再発との鑑別を困難にさせる。これらの分野でPETに何ができるかを実験で調べてみた。ラット腫瘍の放射線治療後の体積の変化と, 定量病理学的手法で計測した壊死の割合と, 腫瘍への ^{11}C メチオニンの集積変化を経時的に比較した。20Gy照射後腫瘍体積は10日後に照射前の50%に減少した。壊死は徐々に拡大し, 3日後に全体の半分に拡大した。 ^{11}C メチオニンの腫瘍集積は12時間後に照射前の半分に減少した。つまり治療後早期に ^{11}C メチオニンの集積変化があらわれ, 次に細胞の変性, 壊死が見られ, 最後に腫瘍体積が変化することがわかり, ポジトロン断層で治療効果の早期判定が可能であると考えた(図5)²⁶⁾。

さらに同様な実験を ^{14}C メチオニン, ^3H チミジン, ^{67}Ga クエン酸, FDGの四重トレーサーを使用し行くと, 照射後最も早期に変化がおきるのはチミジン, ほぼ並行して変化するのがメチオニン, 遅れて壊死の拡大と平行するのがFDG, ^{67}Ga であり, トレーサーにより明らかな差があることがわかった(図6)²⁶⁾。これらのことから, 放射線治療後早期に代謝の変化が生じ, これを早期に検出できるのがチミジンとメチオニン。その後に細胞の変性・壊死が広がり, これと並行するのがFDGや ^{67}Ga 。最後に腫瘍体積が

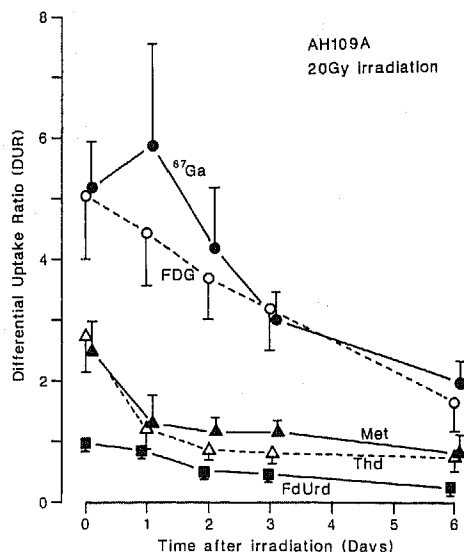


図6 20Gy コバルト60 1 回照射後、AH109A 腫瘍への5種トレーサーの集積の変化を比較した。各データは4種トレーサー実験2組の平均値で示した(Triplicate)。 ^{18}F FDG, ^{67}Ga , ^{14}C メチオニン, ^3H チミジン, で1組。 ^{18}F フルオロデオキシウリジン, ^{67}Ga , ^{14}C メチオニン, ^3H チミジンで1組。

SUMMARY

Characteristics of 5 tracers for monitoring tumor radiotherapy.

Response speed

$^3\text{HThd} = ^{14}\text{CMet} > ^{18}\text{FdUrd} > ^{18}\text{FDG} = ^{67}\text{Ga}$

Irradiation dose response

$^3\text{HThd} = ^{14}\text{CMet} > ^{67}\text{Ga} > ^{18}\text{FDG} > ^{18}\text{FdUrd}$

Absolute range

$^{18}\text{FDG} = ^{67}\text{Ga} > ^3\text{HThd} = ^{14}\text{CMet} > ^{18}\text{FdUrd}$

図7 5種トレーサー比較実験結果の要約

変化することがわかり, PETそれもFDGよりはメチオニンやチミジンで治療効果の早期判定が可能であると考えた(図7)²⁷⁾。ごく最近ミシガン大学のグループが培養ヒト癌細胞で実験を行い, チミジンは増殖細胞の指標でありメチオニンもこれに近いこと, FDGは生存細胞数に比例することが示された。

臨床研究の報告はまだ少ない。直腸癌の手術瘢痕と再発の鑑別診断がFDGを用いてハイデルベルグで行われ良い成績であった²⁸⁾。名古屋大の伊藤も同様な報告を行った(図8)。一方, 放射線治療前後の比較で

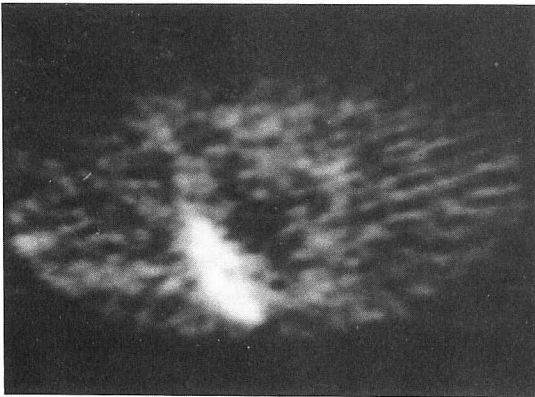


図8 我々の経験した大腸癌術後に局所再発をおこした症例のFDGによるPET画像

は必ずしも期待どおりではなかった²⁹⁾。九大のIchiyaら³⁰⁾はFDGにより、肺癌、リンパ腫、食道癌など計26例の治療前後のPETと臨床的な評価を比較した。治療後腫瘍のFDG集積は低下したが、再発の有無を判定することはできなかった。ハイデルベルグのグループから頭頸部腫瘍、直腸癌の報告があり、大半はPETのデータと臨床データはよく一致したが、治療後腫瘍のFDG集積が残存しているにもかかわらず再発が見られない症例があった³¹⁾。我々のメチオニンによる肺癌放射線治療の評価では、長期間経過を追ってPETを施行した症例では、臨床経過と一致または早期の評価ができた³²⁾。しかし21例で治療前と、終了直後を比較した研究では、局所制御された群と4カ月以内の再発では明らかな差が見られ、PETで治療終了直後に区別することができたが、11カ月以降の遅い再発群と局所制御を区別することができなかった。

これらの結果から問題点として、壊死や、fibrosisの中に混じったごく少数の生存癌細胞を検出し、遠い将来の再発を予測するのは難しいこと。また、特にFDGで、放射線治療後の炎症反応にFDGが集積する可能性のあることが考えられた。FDGでは脳や腹部の腫瘍にも集積することが知られていた。我々はこれを調べるために、新たにFDGを用いたマイクロオートラジオグラフィーの技術を開発し、FDGの細胞レベルでの分布をマウス腫瘍で解析した。その結果FM3A乳癌では腫瘍内に分布したFDGの内20～30%の放

射能は腫瘍内のマクロファージやfibroblast、肉芽組織に由来することがわかった³³⁾。ヒト腫瘍の免疫組織染色でも腫瘍内にマクロファージがかなり存在することが知られており、これはそのままヒト腫瘍に適用できる内容であり、FDGによるfalse positiveの原因のひとつと考えられた。

PETによる治療評価は期待される分野であるが、まだ十分な研究が行われていない。今後の臨床研究ならびに基礎からの新しい発展が待たれる分野である⁹⁾。

Ⅶ 今後の展望

生体内での代謝情報、生理学的な情報を得るのにPETは最も有力であると期待される。心臓、脳疾患、腫瘍の質的診断には十分な臨床的有用性が示されており、今後の臨床の発展はひとえにその普及にかかっている。

PETを普及させるためのアイデアとして、FDGの配送システムなども検討されている。一方では、PETで有用であることがわかった薬剤をテクネシウムやヨードで標識し、一般核医学で使用できるようにするための研究も行われている。アミノ酸のトランスポートを見ることができるとして¹²³I- α メチルタイロシンが開発され、西ドイツから脳腫瘍の臨床研究が報告され、今後の発展が期待されている。

おわりに、この分野は放射線医学、化学、薬学、物理学など多数の専門家との共同研究により発展してきたことを強調したい。

謝 辞

共同研究を行った、東北大学抗酸菌病研究所放射線医学研究部門、山田 進、阿部由直、窪田朗子、佐藤多智雄、福田 寛、同薬理学部門、多田雅夫、仙台厚生病院放射線科、山田健嗣、東北大学サイクロトロブラジオアイソトープセンター核医学研究部、藤原竹彦、伊藤正敏、核薬学研究部、高橋俊博、岩田 鍊、井戸達雄、測定器研究部、織原彦之丞、東京都老人総合研究所ボジトロン医学研究施設、石渡喜一、秋田県立脳血管研究所放射線科、畑沢 順、予見医学研究所、松澤大樹、の先生方、また原稿作成に御協力いただいた渡辺朱美さんに感謝いたします。

文 献

- 1) 舘野之男(編), ポジトロンCT, 医学書院, 東京, 1983
- 2) 舘野之男, 山崎統四郎, 福田 寛(編), ポジトロン核医学の将来展望, 実業公報社, 東京, 1991

- 3) Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF: Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or sac oncogenes. *Science* 235 : 1492-1495, 1987
- 4) Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, Koh G, Yano H, Inagaki N, Yamada Y, Inoue K, Manabe T, Imura H: Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 170 : 223-230, 1990
- 5) Kubota K, Kubota R, Yamada S: FDG accumulation tumor tissue (Editorial). *J Nucl Med*. 34 : 419-421, 1993
- 6) Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, Oster ZH, Sacker DF, Shiue CY, Turner H, Wan C-N, Wolf AP, Zabinski SV: A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F): Nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 21 : 670-675, 1980
- 7) DiChiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH, Patronas NJ, Kufta CV, Kessler RM, Johnston GS, Manning RG, Wolf AP: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 32 : 1323-1329, 1982
- 8) Yonekura Y, Benua A, Brill AB, Som P, Yeh SDJ, Kemeny NE, Fowler JS, MacGregor RR, Stamm R, Christman DR, Wolf AP: Increased accumulation of 2-Deoxy-2-¹⁸F-fluoro-D-glucose in liver metastases from colon carcinoma. *J Nucl Med* 23 : 1133-1137, 1982
- 9) Patronas NJ, DiChiro G, Kufta C, Bairamian D, Kornblith PL, Simon R, Larson SM: Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. *J Neurosurg* 62 : 816-822, 1985
- 10) Martiat P, Ferrant D, Labar D, Cogneau M, Bol A, Michel A, Michaux JL, Sokal G: In vivo measurement of carbon-11-thymidine uptake in non-Hodgkin's Lymphoma using positron emission tomography. *J Nucl Med* 29 : 1633-1637, 1988
- 11) Kubota K, Yamada K, Fukuda H, Endo S, Ito M, Abe Y, Yamaguchi T, Fujiwara T, Sato T, Ito K, Yoshioka S, Hatazawa J, Matsuzawa T, Iwata R, Ido T: Tumor detection with carbon-11-labeled amino acids. *Eur J Nucl Med* 9, 136-140, 1984
- 12) Kubota K, Ito M, Fukuda H, Abe Y, Ito K, Fujiwara T, Yoshioka S, Hatazawa J, Matsuzawa T, Iwata R, Watanuki S, Ishiwata K, Ido T: Cancer diagnosis with positron computed tomography and carbon-11-labeled L methionine. *Lancet* 2 : 1192-1193, 1983
- 13) Leskinen-Kallio S, Nagren K, Lehtikainen P, Ruotsalainen U, Joensuu H: Uptake of ¹¹C-methionine in breast cancer studied by PET. An association with the size of S-phase fraction. *Br J Cancer* 64 : 1121-1124, 1991
- 14) Ishiwata K, Vaalburg W, Elsinga PH, Paans AM, Woldring MG: Comparison of L-1-¹¹C methionine and L-methyl-¹¹C methionine for measuring in vivo protein synthesis rates with PET. *J Nucl Med* 29 : 1419-1427, 1988
- 15) Ishiwata K, Hatazawa J, Kubota K, Kameyama M, Itoh M, Matsuzawa T, Takahashi T, Iwata R, Ido T: Metabolic fate of L-methyl-¹¹C methionine in human plasma. *Eur J Nucl Med* 15 : 665-669, 1989
- 16) Hatazawa J, Ishiwata K, Itoh M, Kameyama N, Kubota K, Ido T, Matsuzawa T, Yoshimoto T, Watanuki S, Seo S: Quantitative evaluation of L-methyl-C-11 methionine uptake in tumor using positron emission tomography. *J Nucl Med* 30 : 1809-1813, 1989
- 17) Kubota K, Matsuzawa T, Ito M, Ito K, Fujiwara T, Abe Y, Yoshioka S, Fukuda H, Hatazawa J, Iwata R, Watanuki S, Ido T: Lung tumor imaging by positron emission tomography using C-11 L-methionine. *J Nucl Med* 26 : 37-42, 1985
- 18) Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K, Iwata R, Ido T: Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med* 31 : 1927-1933, 1990

- 19) Griffeth LK, Dehdashti F, McGuire AH, McGuire DJ, Perry DJ, Moerlein SM, Siegel BA : PET evaluation of soft tissue masses with fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 182 : 185-194, 1992
- 20) Ogawa T, Shishido F, Kanno I, Inugami A, Fujita H, Murakamu M, Shimosegawa E, Ito H, Hatazawa J, Okudera T, Uemura K, Yasui N, Mineura K : Cerebral glioma : Evaluation with methionine PET. *Radiology* 186 : 45-53, 1993
- 21) Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P : Fluorodeoxy-glucose imaging : a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. *Cancer* 61 : 1776-1781, 1988
- 22) Okada J, Yoshioka K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J, Kuyama J, Mitaka A, Arimizu N : Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma : a comparison with proliferative activity. *J Nucl Med* 33 : 325-329, 1992
- 23) Knopp MV, Bischoff H, Ostertag H, Branscheid D, Hoverath H, Wolber F, Oberdorfer F, Lorenz WJ, Kaick G : Mediastinal lymphnode mapping using F-18 deoxyglucose. (Abstract) *J Nucl Med* 33 : 828, 1992
- 24) Dahlbom M, Hoffman EJ, Hoh CK, Schiepers C, Rosenqvist G, Hawkins RA, Phelps ME : Whole-body positron emission tomography : Part 1. Methods and performance characteristics. *J Nucl Med* 33 : 1191-1199, 1992
- 25) Kubota K, Matsuzawa T, Takahashi T, Fujiwara T, Kinomura S, Ido T, Sato T, Kubota R, Tada M, Ishiwata K : Rapid and sensitive response of carbon-11-L-methionine tumor uptake to irradiation. *J Nucl Med* 30 : 2012-2016, 1989
- 26) Kubota K, Ishiwata K, Kubota R, Yamada S, Tada M, Sato T, Ido T : Tracer feasibility for monitoring tumor radiotherapy : a quadruple tracer study with fluorine-18-fluorodeoxyglucose or fluorine-18-fluorodeoxyuridine, L-methyl-¹⁴C methionine, 6-³H thymidine, and gallium-67. *J Nucl Med* 32 : 2118-2123, 1991
- 27) Kubota K, Ishiwata K, Yamada S, Kubota R, Fujiwara T, Hatazawa J, Ito M, Ido T : C-11-labeled L-methionine for cancer diagnosis and treatment evaluation. In : Takai K (ed), *Frontiers and new horizons in amino acid research*, pp 687-694, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1992
- 28) Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, Lehner B, Kimmimg B, Engenhart R, Marin-Grez M, Helus F, Oberdorfer F, Schmidlin P, Kaick G : Recurrence of colorectal tumors : PET evaluation. *Radiology* 170 : 329-332, 1989
- 29) Minn H, Paul R : Cancer treatment monitoring with fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography : frustration or future. *J Nucl Med* 19 : 921-924, 1992
- 30) Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Yoshikai T, Fukumura T, Jingu K, Masuda K : Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Nucl Med* 32 : 1655-1660, 1991
- 31) Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H, Romahn J, Kaick G : PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 32 : 1485-1490, 1991
- 32) Kubota K, Yamada S, Ishiwata K, Ito M, Ido T : Positron emission tomography for treatment evaluation and recurrence detection compared with CT in long-term follow-up cases of lung cancer. *Clin Nucl Med* 17 : 877-811, 1992
- 33) Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T : Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo : High accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 33 : 1972-1980, 1992

(5. 2. 8 受稿)