

《ファイアサイド・シンポジウム I》

PET 核医学の将来を語る

司会の言葉

佐 治 英 郎 (京都大学大学院薬学研究科)
飯 田 秀 博 (国立循環器病センター)

核医学は、放射性医薬品という分子の生体内での挙動を追跡することによって、生体内で起きている生理、生化学、薬理学反応の変化を捉え、それを指標として病態を把握、診断しようとするものである。したがって、核医学は、生理・生化学的情報、すなわち機能情報の変化を分子レベルで把握する、すなわち分子イメージングを可能とするものである。

現在、核医学は測定対象を血流や組織環境といった臓器、組織レベルから、酵素、受容体などを含む情報伝達・生体調節に関与するたんぱく質、遺伝子という分子レベルへと広げている。したがって、現在、生理・生化学的情報、すなわち機能情報の変化を、より病気の原因に近い分子レベルで把握できることが徐々に可能となりつつある。特に、ゲノム解析が完了し、その結果を踏まえて、プロテオーム、トランスクリプトーム、メタボロームの研究が活発に展開されており、新たなたんぱく質、受容体などの発見や機能の解明、疾患のメカニズムの解明などが行われようとしていることから、このような研究を背景とする分子レベルでのインビボ機能診断は疾患の早期診断、

治療効果の予測、テーラーメイド治療、予防診断に結びつくこと期待され、これからの予防医学での核医学診断の存在意義を確立することになると考えられる。

そこで、本シンポジウムでは、このような核医学分子イメージングを支える、放射性医薬品とイメージング機器について、演者の先生方に以下の視点から課題を提示していただき、将来の放射性医薬品とイメージング機器、地域医療における PET 画像配信の方向性を探ることとした。3D PET での高感度と高解像度のための次世代 PET (村山)、放射性医薬品としての PET 用診断剤の製薬企業による製造と医療機関への供給の取り組み (山内)、FDG に続くポスト FDG 放射性薬剤について (久下)、地域医療ネットワークを利用した、PET 装置の共有化による PET/CT 画像の効率的配信システム (高田)。本シンポジウムを通して、核医学のさらなるジャンプアップへのきっかけとして、今後のイメージング装置、放射性医薬品、画像配信システムの方向性について有意義な議論ができることを期待したい。

《ファイアサイド・シンポジウム I》

1. PET 装置の進歩

村 山 秀 雄

(放射線医学総合研究所)

511 keV の比較的高いエネルギーの消滅放射線に対して高い検出効率を得るために、PET 装置用の検出器としては、小型シンチレータを 2 次元的に稠密配列したシンチレータ・ブロックを光電子増倍管に光学結合した 2 次元位置検出器ユニットが開発され、広く利用されている。シンチレータには 511 keV のガンマ線に対して高い吸収係数をもつゲルマニウム酸ビスマス (BGO) がもっぱら使用されてきた。しかし、BGO は蛍光減衰時定数が 300 ns と比較的大きく、消滅放射線の同時計数における時間分解能に限界があるため、高計数率特性を制限されるという問題があった。一方、SPECT 装置に用いられる NaI (TI) シンチレータは吸収係数が低いものの、エネルギー分解能がよく安価である点が有利であり、PET 専用機としてのみならず SPECT 兼用の PET 装置に利用されている。

初期の PET 装置では、X 線 CT の画像再構成法を転用するために、立体を 2 次元面の積層と見なして各層ごとに画像再構成を行う手法 (2D モード) が長年利用され、感度は犠牲にされてきた。体軸視野がさらに大きくなり、PET 独自のデータ収集および画像再構成法の研究開発が進むと、1990 年代には立体計測に基づく手法 (3D モード) が臨床でも普及し、感度を飛躍的に向上する条件が整ってきた。感度の向上により PET のデータ収集時間が短縮できるようになると、データの処理速度を改善させる必要が生じてきた。そのため、シンチレーション検出器の出力信号を短縮したり、次々に重なり合う出力信号のパイルアップを補正する

技術が考案され、計数率特性を改善させる工夫が最近の商用機に実用化されている。

信号処理技術のみに頼るのではなく、根本的にシンチレータ自体を交換することでデータの処理速度を改善させる方策も採られている。BGO に比べて吸収係数は低いものの、ケイ酸ルテチウム (LSO) やケイ酸ガドリニウム (GSO) は蛍光減衰時定数が 40 ~ 60 ns と小さいため、計数率特性の優れた PET 装置を実現できる。このため、最近では BGO の代わりに LSO や GSO などの短い蛍光減衰時定数をもつシンチレータを採用した PET 装置が開発され、臨床機として利用されつつある。

3D モード収集が一般化し、より高い感度をめざして体軸視野を広げると、PET 独自の立体計測型画像再構成法が必要不可欠である。理論的な問題が克服されても 3 次元画像空間への逆投影には膨大な計算時間を要する点に問題はあったが、フーリエ・リビンング法が考案されたことで克服された。しかるに、従来型の 2 次元位置検出器ユニットではシンチレータ素子が細長い形状のため、高感度と高解像度を共に達成することができないという問題が残されている。この問題を解決するのが次世代 PET 装置であり、その実現の鍵を握る要素技術が、深さ方向の位置情報 (DOI, Depth of interaction) を同定できる 3 次元位置検出器 (DOI 検出器) である。目下、次世代 PET 装置の試験機が研究開発中であり、実用化を目指した取り組みが進められている。

《ファイアサイド・シンポジウムI》

2. PET 用診断剤の製造と供給

山内博彦

(日本メジフィジックス株式会社 PET 事業本部)

1. はじめに

PET 用の診断剤を市場に供給するためには、その診断剤を医薬品として製造できるように、厚生労働省から承認を得る必要がある。したがって、院内調製薬剤についても、医薬品として供給するためには同様の手順を踏襲しなければならない。また、その薬剤の市販後においては、安全性等の調査が必要であり、定常的に医薬品としての診断薬を市場に供給するためには、薬事法に則ったハードおよびソフトの環境を整備することが重要である。

2. PET 検査用診断剤の製造

病院でサイクロトロンを所有する場合、PET 用診断剤のポジトロン放出核種としては、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等が選択されるが、 ^{18}F 以外の核種はいずれも半減期が 20 分以下であり、医薬品として考えた場合、製造時間、品質試験、輸送時間から適当ではない。すなわち、核種としては、比較的半減期が長い ^{18}F ($t_{1/2} = 110$ 分) が相応しい。また、 ^{18}F から放出されるポジトロン (陽電子) は先に挙げた核種の中でも、最も組織中の飛程距離が短く、PET カメラで撮像した場合に最も高い空間分解能を与えることができる。これらのことから、医薬品としての PET 用診断剤に使用される核種は ^{18}F が最適といえる。

最新のサイクロトロンでは、その性能向上により ^{18}F の収量が 370 GBq 以上 (EOB 換算) となり、さらに ^{18}F を用いての自動合成装置の自社改良によ

り、目的物の収率は 70% を超えるようになった。これらのことから、医薬品としての PET 用診断剤の製造が可能となった。なお、PET 用診断剤の製造を可能とするためには、サイクロトロン等の特殊機器だけではなく、短半減期、高線量を考慮して迅速性、安全性、確実性に富んだ装置が必要となる。そこで、過去 30 年間の SPECT 用診断剤生産の経験を活かして、高速処理装置、遠隔装置および遮へい設備、そして無菌環境を維持するための装置を新たに開発した。

cGMP はもちろんのこと、将来を見据えて、高度化する GMP に対応するための PET 用診断剤製造施設を新たに設計・建築し、製造業取得のための作業をほぼ終了した。

一方、医薬品製造において、構造設備だけではなく、製造作業要員の教育が最も重要であり、PET 用診断剤製造の特殊性に鑑み、机上訓練と約 2 年の実習を行ってきている。

3. PET 検査用診断剤の供給

医薬品としての PET 用診断剤を全国的に供給するためには、一ヶ所の製造拠点だけでは不可能である。そこで、弊社は北海道から九州までその第一段階として、8 カ所の新たな製造拠点を建設し、さらに第二段階として数カ所の製造拠点を計画している。

また、PET 用診断剤の有効期間から、一日に数度の製造と検定を計画し、医療機関の要望に応えるべく、準備を行っている。

《ファイアサイド・シンポジウム I》

3. ポスト FDG トレーサ

久 下 裕 司

(京都大学大学院薬学研究科)

2002 年 4 月に FDG を用いた PET 検査が保険適用されて以来, PET 検査数は急激に増加し, PET 施設数も急増している. FDG による PET 検査は, 悪性腫瘍をはじめとする各種疾患の診断に役立てられている. しかし, FDG-PET も万能ではなく, その限界も指摘されている. たとえば, FDG は生理的に脳や心臓, 膀胱などに集積するため, これらの臓器やその周辺の腫瘍の検出は困難である. また, 炎症組織への高集積も腫瘍との鑑別診断を困難にしている. すなわち, FDG が本来糖代謝のマーカーであることに起因する限界が存在する.

このような状況の下, PET 核医学をさらに有用な臨床診断法とするためには, “FDG を補うトレーサ”, “FDG に勝るトレーサ”の開発が不可欠である. これらの観点から, 以下の化合物をはじめとする多くの化合物が“ポスト FDG の PET トレーサ”の候補として検討されている.

腫瘍細胞の代謝機能に着目したトレーサ

- ・核酸代謝イメージング剤:
核酸誘導体 (^{18}F FLT など)
- ・アミノ酸代謝イメージング剤:
アミノ酸, アミノ酸誘導体 (^{11}C メチオニン, ^{18}F FET, ^{18}F FAMT など)
- ・膜脂質代謝イメージング剤:
コリン, コリン誘導体 (^{11}C コリン, ^{18}F フルオロコリン)

疾患部位の病態像に着目したトレーサ

- ・低酸素部位のイメージング剤:
ニトロイミダゾール誘導体 (^{18}F F-MISO, ^{18}F FAZA など)
Cu-キレート化合物 ($^{62/64}\text{Cu}$ ATSM)
- ・アポトーシスイメージング剤:
 ^{18}F annexin V
- ・レセプタ発現などのイメージング剤:
ソマトスタチンレセプタ (^{18}F オクトレオタイド)
エストラジオールレセプタ (^{18}F フルオロエストラジオール)

これらのトレーサの中で, 低酸素部位のイメージング剤は放射線治療に抵抗性を示す低酸素腫瘍をイメージできることから放射線治療の治療効果予測や治療計画における有用性が期待されている. また, アポトーシスイメージング剤は, 腫瘍の化学療法や放射線治療の治療効果評価, さらに虚血性心疾患や血栓診断への応用が期待され, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ annexin V を用いた臨床試験が始まっている. 最近, ^{18}F annexin V の合成法が相次いで報告されたことから, ポスト FDG の PET トレーサとしての期待が高まっている.

本シンポジウムでは, PET 核医学のさらなる展開を語る題材として, 低酸素部位のイメージング剤およびアポトーシスイメージング剤に焦点を当て, これらに関する最近の知見を紹介したい.

《ファイアサイド・シンポジウムI》

4. PET/CT 画像配信

高田明浩*，伊藤博敏*，西村恒彦*，奥山智緒**，小野田昌司***

(*京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学，**坂崎診療所 PET 画像診断センター，
***~~(株)~~関西メディカルネット)

【はじめに】

PETの保険適応が拡大され、全国で広くPET装置が普及しつつある。PETによる診断は非常に有用であり、より質の高い医療を提供するためには必須の検査になりつつある。しかしながらPET装置の導入には高いコストが必要であるとともに、その需要を考えるとCT以上の台数になることはあり得ないものとする。すなわち地域内の数施設でPET装置を共有する形になることが予想される。従来はフィルムベースで施設間の画像を交換していたが、近年はIT (Information Technology) の進歩によりネットワーク上で画像の共有が可能となっている。今回は地域医療ネットワークを利用してPETを効率的に病院間で画像を配信し・連携するシステムについて京都府立医科大学附属病院(以下：当院)のシステムを例に挙げながら、その利点と技術的・行政上の問題点を含めて報告する。

【システムの基本的要件】

PET施設にはPACS (Picture Archiving and Communication System: 画像保管管理運用システム)の構築が必須である。画像はDICOM規格、その他のデータはISO化をならむHL7に準拠していることが必須である。

【当院のシステム】

当院では3台のCT(内2台MDCT)と2台のMRおよびフラットパネル系単純X線システムの間がPACSで構築され運用されている。読影は主にモニター上で行われている。病院間は光ファイバーを整備しVPN-IPsecによりセキュリティを確保し、相互認証を行い画像伝送している。画像はIDC (Internet Data Center) 経由で伝送され、当院のIDに変換して一元的に管理され、読影者にはあたかも当院のモダリティの一つと見分けがつかない形でシームレスに運用されている。今後はPET/CT融合画像の配信を行うなどASP (Application Service Provider) として役割を担うことを目指している。

【行政上の課題】

患者認識のためのIDの統一が行政上の課題である。各病院間で独自のIDを管理し、自己使用に変換して使用する限りは病院間での情報の共有化が困難である。全国で統一の健康保険IDの導入や、国民基本台帳番号の使用基準の緩和がなされることが期待されている。

セキュリティの確保のためにはネットワーク間での認証が重要である。政府によるGPKI (Government Public Key Infrastructure) の提供が開始され、医療福祉の分野での導入が進むものと考えられている。