

《PET ミニセミナー》

PET ミニセミナー

司会の言葉

小 西 淳 二 (公立小浜病院)
伊 藤 健 吾 (国立長寿医療センター)

現在日本では PET 施設が急増している。これには平成 14 年 4 月に院内製造の FDG を用いる PET 検査が保険適用になったことに加えて、FDG-PET によるがん検診の広がりが大きな要因となっている。今年 4 月の診療報酬の改訂では FDG-PET の適応拡大は認められなかったが、PET-CT の導入開始、放射性医薬品としての FDG の供給計画などから、PET 施設の増加傾向は当分続くと思われる。PET は少ないとはいえ放射線被曝を伴う検査であり、院内製剤を使用するので被曝管理を含めた十分な安全管理が必要である。また、FDG-PET の臨床的有用性は確立されているが、検査の実施から読影レポートの作成まで検査の質を保つ努力が常に必要である。とくに PET 施設の急増で経験者が

不足している状況では、検査の安全と精度を保ち、FDG-PET を臨床に役立つ検査として定着させるために、日本核医学会を始め、関係団体の積極的な活動が強く求められている。このため、日本核医学会と日本アイソトープ協会は「院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン」の改訂、PET 検査従事者の研修・教育システムの整備などを共同で進めている。本セミナーでは上記ガイドラインの内容に沿って、1. PET 放射性薬剤の製造と施設基準、2. PET 検査に伴う放射線被曝の管理、3. FDG 集積の生化学的・生理学的背景、4. FDG 癌診断 注意すべき正常集積の 4 つテーマで講演が予定され、セミナーを通じて FDG-PET 検査の基礎を学べるように配慮されている。

《PET ミニセミナー》

1. PET 薬剤

井戸達雄

(東北大学サイクロترونラジオアイソトープセンター)

健康保険診療の対象として認可されている PET 薬剤は、現在 ^{15}O 標識 CO , CO_2 のガス製剤と注射剤の ^{18}F -FDG だけであるが、 ^{11}C -メチオニン、 ^{11}C -酢酸、 ^{11}C -コリン、 ^{13}N -アンモニア、 ^{15}O - H_2O 、 ^{18}F -フロロドーパなどの採用が期待されている。

PET 診療に使用する PET 薬剤は近い将来に ^{18}F -FDG が市販できるよう計画が進んでいるが、現状では使用施設で製造調製する必要がある。特に、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C などは半減期が短いため、市販での供給は不可能であり、院内製剤としてのみ利用が可能となる。

PET 薬剤の製造は、核反応による PET 核種の生成に始まり、標識薬剤の合成、分離精製、品質検定の過程を経て進められ、注射剤としての要件をすべて満たしていることが確認されて始めて臨床に利用される。したがって製造施設には、核反応のための加速器、ホットセルと呼ばれる強い放射能を扱える遮蔽ボックス、遠隔操作で作動する標識合成・精製装置、品質検定装置などを設置し、作業環境も注射剤製造に係る GMP に準じて整備すると共に、薬剤の製造は製造・品質検定に関する作業基準に従って責任体制を明確にして実施しなければならない。さらに作業従事者に対する教育訓練も定期的に行われる。

さて PET 臨床診断に最も広く使用されている ^{18}F -FDG はエネルギー代謝の評価を規範とする薬剤であるが、約 30 年前に筆者によって開発されたものであり、この 30 年間で製造法にいろいろな改良が加えられ、当初の製造法より収率・比放射能、

操作性など安定した製造法として完成したものとなっている。核反応に関して当初は $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ を利用したが、小型の加速器で効率よく ^{18}F を製造できる $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ 反応が採用され、それに伴い標識合成反応も親電子付加反応から、求核置換反応に変更された。その結果、比放射能が格段 (1 万倍以上) に高い製剤が可能となった。さらに反応試薬を固定したカラム上で標識合成を進行させるオンカラム法による合成装置の開発により、施設内 ^{18}F -FDG の製造供給が安定した。また ^{11}C で標識する時に汎用される $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ は、従来 $^{11}\text{CO}_2$ を LiAlH_4 で還元し HI でヨウ素化する湿式法で製造されていたが、最近では $^{11}\text{CH}_4$ を加熱したヨウ素カラムに通じて製造する乾式法が開発され、比放射能の高い製剤を繰り返し合成することが可能になった。さらにこの $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ を加熱したトシル銀のカラムに通じて得られる ^{11}C -トシル酸メチルは反応性が高いので有用な ^{11}C -メチル化剤として種々の薬剤の合成に応用されている。

FDG のように薬剤の有効性・安全性、製造法・品質検定法の確立したものは、成熟薬剤として、日本核医学会、日本アイソトープ協会などにより、製造の基準・品質の基準・品質検定の基準・臨床利用の基準などが定められている。PET の利用拡大には新しい薬剤の開発が要であり、開発された薬剤を臨床に供するには、各施設において薬剤の安全性・有効性の確認、製造法・品質検定法の確立、臨床利用指針などを定め、責任ある体制で進める必要がある。

《PET ミニセミナー》

2. PET 検査に伴う放射線被ばくの管理

日下部 きよ子

(東京女子医科大学)

これまでの核医学検査は低～中エネルギーの核種を主体にしており、放射線防護の3原則(距離, 時間, 遮蔽物)を念頭に置き, 汚染管理を周知徹底することにより, 比較的容易に放射線の安全管理が計られた。しかし, 今やポジトロン核医学の時代に入り, 高エネルギー(511 keV)放射線をいかに安全に取り扱うか, 大きな課題に直面している。密封線源治療の元祖である ^{226}Ra (700 keV)に匹敵する消滅放射線のエネルギーは, 通常, 核医学検査に用いられている鉛遮蔽物では遮断できず, 投与量に応じた適切な遮蔽施設が必要となる。その上, FDG-PETの有用性が認識されると共に, わが国ではがん検診にまで応用されつつある。PET関連機器の発展も目覚ましく, 1台当たりの処理件数が1日10件前後まで充分可能となり, PET装置を数台揃えた検診センターでは, 1日に数百ミリキュリーという放射線使用量に達しかねない。甲状腺癌の ^{131}I 治療を行っている全国60弱の施設を除き, これまで経験したことのない量の高エネルギー核種を取り扱うことになる。各PET施設はややもすると, 史上例のないhot areaとなる可能性があり, 診療に携わる医療従事者が年中, 放射線に曝される危険性も含んでいる。被検者自体の被ばく線量は, FDGを使用する場合はほぼ胃腸透視と同程度である。しかし, 体内に残存する511 keVのエネルギーは, 短時間ながらも被検者を放射線源として管理し, 一般公衆の被ばくにまで目を届かせる必要がある。

このポジトロン核医学を有効に発展させていくには, ICRPの医療被ばくに関する勧告を再認識し, 低線量被ばくをも考慮に入れた管理が不可欠となる。

各PET施設において管理する上で重要な内容は下記の通りである。

資格を有する放射線管理責任者の下に運営されること。就業前の健康管理, 教育・訓練を行うこと。十分な防護能力を有する使用施設にて取り扱うこと。医療放射線の防護の原則(行為の正当化, 防護の最適化, ALARA)に則った適応決定, 投与量算出を行うこと。一般公衆への被ばくまで考慮に入れた説明・指導を予め被検者に行うこと。診療に携わる作業者の被ばくモニターを行うこと。中でも, 妊娠届出から出産時までの女性の線量拘束値の概念について日常診療に浸透させておくこと。

以上, 被検者のみならず, 医療従事者, 介護者, そして一般公衆まで, 放射線被ばくについて保証し, いかに安心, かつ確実な最先端医療に結びつけるか, PET診療では大きな課題が投げられている。これらの問題点を解消する方策は, これまでの核医学診療と何ら変わるものではないが, 確実に・手際よく・速やかに取り扱うための教育・訓練, そして各分野の専門家との協調性など, 専門的知識と技術を修得し, 被検者個人にあった検査法を組み立てる工夫も重要になる。

《PET ミニセミナー》

3. FDG 集積の生化学的・生理学的背景

窪田 和雄

(国立国際医療センター 第三放射線科(核医学))

FDG は造影剤ではない。ヨードをやたら詰め込んだわけのわからない巨大分子ではなく、生体のなかで明快なメカニズムで分布し、組織の代謝情報を表現することのできる洗練されたシンプルなトレーサである。この特徴を習わずとも、PET 画像のここが黒い(赤い?) からがんかもしれないくらいは門前の小僧と同様、読むことはできるかもしれない。しかし、進歩はないだろう。先人の大変な努力により蓄積された、FDG のさまざまな特徴を整理して勉強し、きちんと FDG 画像を講釈できるようにし、門前から門内の人になっていただくのが本講演の目標である。

グルコースそのままの形でポジトロン放出核種¹¹Cで標識した放射性薬剤を投与しても、ポジトロン断層によるグルコース代謝の評価はきわめて難しい。なぜなら、投与された直後から、次々と連続的に代謝されてゆき、最終的には二酸化炭素になるとしても、いまだこのステップでどの物質に放射能が標識されているかまったくわからないからである。¹⁸Fフルオロデオキシグルコース(FDG)は、グルコーストランスポータにより細胞内に取り込まれ、解糖系の律速酵素ヘキソキナーゼによりリン酸化された後、代謝が止まり、細胞内にトラップされる。このため組織の放射エネルギーが、グルコースの輸送とリン酸化に比例し、ポジトロン断層によりグルコース代謝の評価が可能になった。これをメタボリックトラッピングという。

悪性腫瘍では糖代謝が亢進している。腫瘍へのFDG集積は、腫瘍の増殖速度と相関し、増殖の早いものほど代謝が亢進している。また、組織の細胞密度や、分化度とも相関し、未分化な肺腺癌ではFDG集積が高く、高分化腺癌ではFDG集積が低いため、PETで見えないこともある。つまり増殖が速く、未分化で、充実性の腫瘍でFDG集積が高いことになる。これとは別に、胃癌や前立腺癌、腎癌、膀胱癌など糖代謝が低い腫瘍があり、PETの診断を難しくしている。

糖代謝は、生体が生きてゆくために必須の代謝であり、すべての組織が生理的にある程度の糖を消費し、FDG集積は非特異的である。特に、筋肉はエネルギー源の一部としてグルコースを消費しており、手足の運動のみならず、舌や口腔周囲・咬筋、首や肩、眼筋、発声に伴う喉頭の筋肉、しゃっくりや過呼吸にともなう横隔膜、など通常意識することのない筋が、PETでは見えることがある。炎症病巣では、マクロファージやリンパ球など活性化された免疫細胞が集まり活動している。このエネルギー源は嫌気性解糖でありFDGが集積する。肉芽組織や新生血管にもFDG集積がある。このため炎症や手術痕などにFDGが集積する。

このような非特異的なFDG集積を識別することにより、はじめて、PETによるがんの高い診断精度が期待できる。

《PET ミニセミナー》

4. FDG 癌診断 注意すべき正常集積

佐賀 恒夫

(京都大学大学院医学研究科 核医学画像診断学)

FDG-PET 診断は、PET 画像上に見られる数多くの FDG 集積の中から異常と思われる集積を検出することに始まる。ある FDG 集積が、生理的集積なのか、異常集積なのかを正しく判定するには、生理的集積についての豊富な知識が必須である。生理的集積とは、生理的機序による FDG の正常臓器・組織への集積(生理的状态で糖代謝の盛んな組織への集積および生理的な排泄像)と考えられるが、臨床診断においては、非生理的(=病的)集積ではあるが、腫瘍性でないもの、つまり病的意義のないものと、真の病的集積を区別することも重要である。PET 画像の読影にあたって、両者の判別が十分になされないと、生理的集積を病的集積と判定してしまう(偽陽性)、あるいは、病的集積を生理的集積と判定してしまう(偽陰性)ことが起こる。また、種々の診断・治療行為等により、生理的集積が修飾(強調・減弱)されたり、普段見慣れない新たな集積が出現したりして、病的集積と診断される(偽陽性)こともありうる。さらに、生理的集積によって、その背後に存在する病的集積が隠されて認識され難くなる(偽陰性)可能性もある。正確な診断のためには、FDG のもつ正常集積の典型像に加え、その変異、さらには良性の非腫瘍性集積についての知識が重要である。

本ミニセミナーでは、典型的な生理的集積像を示すとともに、生理的集積の変異や種々の非腫瘍

性集積により診断に苦慮した症例を呈示し、FDG-PET 診断の向上に向けての一助としたい。集積が左右対称性であったり、正常臓器・組織の部位・走行に一致して認められる等の典型的な所見があれば、生理的集積との判断は容易であるが、集積に左右差が見られたり、集積が局所的に目立ったり、通常見られない部位に集積を認める場合には、生理的集積と病的集積の判別が困難である。このような場合には、他の形態画像との比較読影や、被検者に対してなされた検査・治療行為等の生理的集積が修飾される要因がないかどうかについての情報を得ることが重要である。また、FDG-PET は炎症に非常に敏感な検査であり、軽微な炎症巣を鋭敏に捉えてしまうことを忘れてはならない。FDG-PET 画像を正しく判断するためには、(1)生理的・非腫瘍性集積についての知識を蓄えることに加え、(2)左右対称性の確認、(3)被検者の臨床情報を正しく把握すること、(4)FDG 投与時・PET 撮像時の被検者の状態をよく観察すること、(5)可能な限りCT・MRI等の形態画像と比較しながら診断を行うこと、(6)集積の重なりにより病変を見落とさないために、多方向からの観察を怠らないことが大切であり、それでも判定に苦慮した場合には、(7)FDG-PET 後期相画像の追加撮像や日を改めての再検査・追加検査を行うことも必要となる。