

日本核医学会分科会 第 37 回腫瘍・免疫核医学研究会

会 期：平成 16 年 11 月 6 日(土)

会 場：国立京都国際会館

京都市左京区宝ヶ池

会 長：大阪医科大学放射線医学教室

榎 林 勇

目 次

講演

1. 医療におけるモノクローナル抗体の応用について
最近の動向 中村佳代子 48
2. 遺伝子発現イメージングの現況と腫瘍イメージングへの可能性 古川 高子 48
3. ^{11}C 酢酸による腫瘍診断の可能性と限界 塚本江利子 49
4. 第 51 回米国核医学会 (SNM) 報告 本田 憲業 49
5. 肺癌の FDG-PET について 原 眞咲 50
6. 甲状腺癌の ^{131}I 大量療法における長期経過観察の
データ解析中間報告 日下部きよ子 ... 50

講 演

1. 医療におけるモノクローナル抗体の応用について 最近の動向

中村佳代子 (慶應義塾大学・放射線科)

(1) Marketing の視点からみた MoAb :

Cetuximab (EGFR に対する抗体) と Bevacizumab (VEGF に対する抗体) が 2004 年に入って立て続けに FDA にて認可され、2003 年 10 月に認可された Efalizumab (CD-11a に対する抗体) を加えた 3 つの抗体は MoAb の市場を大いに賑わせている。上記の 2 抗体はそれぞれ大腸癌と直腸癌の治療を目的としている。現在 17 の MoAb が治療用抗体として FDA にて認可されており、ここ数年に認可された抗体のほとんどがヒト型抗体、または、キメラ抗体であり、抗体の産生・開発・研究にも拍車がかかっている。一方、これらの抗体を RI にて標識して Radioimmunotherapy (RIT) に用いるとする論文は非常にわずかであり、その道筋は明らかとはなっていない。

(2) Radioimmunotherapy (RIT) :

Ibritumomab に次いで、最近 Tositumomab が RIT として FDA に認可された。いずれも、non-Hodgkin's lymphoma を治療対象としており、双方の抗体とも CD-20 を認識する。両者の違いは、前者が ^{90}Y 、後者が ^{131}I を標識していることである。以前より RIT の標識核種として、 ^{90}Y 、 ^{131}I 、 $^{186/188}\text{Re}$ のいずれが良いか、さらに、これに似た核種などについて各論がある。臨床現場では《使い勝手》も重要な決定因子である。これらの抗体の比較や核種に関する論争はいよいよ臨床現場へ持ち込まれることになった。RIT を核医学や血液学の専門誌だけでなく、一般科学雑誌(特に Impact-factor の高い)に取り上げられたことは、やっと RIT が治療手段のひとつとして土俵に上った感がある。

(3) イムノシンチグラフィ (RIS) の評価 :

すべての Nature-Review が取り上げた、論文《Imaging the pharmacodynamics of HER2 degradation in response to HSP90 inhibitors》は治療薬の効果を RIS に

て判定したことを取り扱っている。手法は従来の RIS と異なるところはないが、腫瘍の局在判定ではなく、EGFR の分子の動きを観ていくコンセプトに特徴がある。

MoAb の定義に関わらず、RIS は分子イメージングとして、RIT は治療方法の一つとして方向を定めつつある。11 月の時点での評価を踏まえて、今後の抗体の動向を述べる。

2. 遺伝子発現イメージングの現況と腫瘍イメージングへの可能性

古川 高子

(福井大学高エネルギー医学研究センター)

発生、分化、刺激に対する応答など、ほぼすべての生命現象に遺伝子発現の変化が伴っている。正常な生理状態では厳密に行われる遺伝子発現の制御が破綻してしまった状態、または変異によって機能変化した遺伝子が発現している状態が疾患である。多くの場合、症状に先行して遺伝子発現に変化がみられるため、これを検出できれば、疾患の診断、治療に大変有効であると考えられる。遺伝子発現イメージングでは、タンパク質の機能、タンパク質の存在、RNA の存在、がターゲットとして考えられる。臨床において広く利用されている核医学イメージングには、タンパク質を機能でとらえる *in vivo* 遺伝子発現イメージングとしての再解釈が可能なものがある。標識抗体によるイメージングはタンパク質の存在を画像化する遺伝子発現イメージングである。さらに *in vitro* や *in situ* で用いられてきた遺伝子発現の検出法を基に、アンチセンスによる mRNA の描出などの新しい *in vivo* イメージングの手法が開発されている。また、遺伝子治療や再生医療の研究進展に伴って急速に注目を集めている *in vivo* reporter gene imaging は、reporter となる遺伝子を生体内に人為的に導入しその発現を画像化する点が、内在性の遺伝子の発現を見る従来法と異なる特徴である。Reporter gene は分子生物、細胞生物の分野で広く用いられて

きた手法である。In vivo reporter gene imaging では生体内で用いるための制限がかかるが、細胞の体内動態、導入遺伝子の発現、promoter 活性などのモニタリングが可能である。

遺伝子発現イメージングでは PET, SPECT, MRI, optical, ultrasound などの手法が試みられているが、検出感度、定量性、安全性などの問題から、ヒトでは PET, SPECT の使用を考えるのが適当であろうと思われる。今回は、PET, SPECT を用いる内在性遺伝子および reporter gene の遺伝子発現イメージングについて、われわれの取り組みを中心に紹介するとともに、腫瘍の診断・治療における遺伝子発現イメージングの可能性について考える。

3. ^{11}C 酢酸による腫瘍診断の可能性と限界

塚本江利子

(医療法人禎心会セントラルCIクリニック)

現在、PET による腫瘍診断では ^{18}F -FDG を用いた検査が主流となっている。その高い診断性は従来の画像診断に大きなインパクトを与えた。しかし、FDG-PET が広く利用されるようになるにつれ、その限界も知られ始めている。そのひとつが前立腺癌、腎癌、肝癌などの FDG の陽性率が低いがんである。これらのがんを検出するため、いくつかの薬剤が試されてきた。

そのひとつが酢酸である。酢酸はもともと心筋の酸素代謝をみるのに使われてきた。酢酸は投与された後、すみやかに心筋に取り込まれ、TCA 回路に入り、酸化されて二酸化炭素として洗い出される。これを利用して心筋の酸素代謝、ひいては心筋バイアピリティの判定も行われている。この酢酸を用いて、Shreve らは早くから腎癌や副腎腺腫、脾臓の検出を試みてきた。そのなかで、彼らは腫瘍における代謝の遅さに注目した。同様の報告は Yeh らの上咽頭癌における報告でもみられる。その後、酢酸による腫瘍診断は FDG で不得意とされる前立腺癌におよび、さらに肺癌をはじめとする様々な腫瘍に試みられてきた。

酢酸が腫瘍に集積する機序については、Yoshimotora が酢酸は腫瘍においては細胞膜の脂肪成分に組み込まれること、また、その集積は細胞の増殖度によることを示した。しかしながら、肺癌の酢酸集積に

おいては増殖度の低い肺胞上皮癌にも集積すること、肝癌でも分化度の高いがんにも集積するなど、臨床では基礎実験と異なる結果も得られている。

われわれも肺癌や前立腺癌における酢酸の意義を検討したが、肺癌では FDG と同様な成績、前立腺癌では正常の前立腺に集積する可能性が示された。また、半減期が 20 分という点でも全身検査には注意を要する。臨床における酢酸を使った腫瘍検査には種々の可能性と限界があると考えられる。

4. 第 51 回米国核医学会 (SNM) 報告

本田 憲業

(埼玉医科大学総合医療センター・放射線科)

第 51 回米国核医学会 (SNM) はペンシルバニア州フィラデルフィアで 2004 年 6 月 16-23 日の 5 日間にわたり開催された。榊林会長のご指名により、私が SNM における腫瘍核医学関連の取材を申しつかったので、浅学菲才を顧みず報告させて頂く。結論として、腫瘍核医学は SNM でも中心の話題であった。

PET/CT 複合機の米国での普及はめざましく、腫瘍関連の話題のなかでも中心であるが、研究の主要な傾向は PET と CT を単独に施行した場合と PET/CT 複合機で施行した場合の診断能の相違を明らかにすることのように思われた。

RI 内用療法は Zevalin の上梓以来、欧州に加え、米国でも類似薬の開発が行われており、Zevalin 使用経験の報告も見受けられた。治療用の核種として、アルファ線放出核種の研究が行われていた。 ^{90}Y のような新しい核種を供給する会社の広告も見受けられ、RI 内用療法が学術面のみでなく、その臨床使用を見据えた商業面からの検討も行われているように感じた。

機器展示では、PET/CT 複合機は大きな部分を占めていたが、SPECT/CT 複合機の展示もあった。医療機器をのせたトレーラの展示は米国では珍しくなく、予想どおり mobile PET が展示されていた。しかし、mobile ポジトロン医薬品合成工場には驚いた。専用の直線加速器を用いた装置で、日立アメリカの製品であった。輸入してサイクロトロンに代わりには使おうのではないかと思われた。

腫瘍核医学は将来の主要な核医学分野として研究・開発に多くの核医学人が注力している傾向と見

受けられた。わが国においても RI 内用療法を格段に進歩させることが必要であると痛感させられた。

5. 肺癌の FDG-PET について

原 眞咲（名古屋市立大学・中央放射線部）

FDG-PET は治療前の staging に加え、再発巣の検出、効果判定など、がん診療における標準検査法となりつつあるが、限界も指摘されている。

1. 原発巣の診断

良悪鑑別には、いくつかの問題点が存在する。第1は、炎症、肉芽腫性病変における集積亢進であり、偽陽性による正診率低下が目立つ。第2には、FDG 集積が軽度ながんの存在である。高分化腺癌の FDG 集積は低く、自験例では、良悪性の至適 cut off 値 SUR = 3 を下回る症例が 74% を占めた。

PET は 10 mm 程度の評価が可能な空間分解能を有するが、小病巣ほど集積が低下する点に注意を要する。

FDG-PET の感度の高さが強調されてきたが、“代謝が盛んで悪性度の高い病変に対しては”という条件を周知する必要がある。

2. N 因子診断

最も大きな予後因子である N 因子診断は、CT では、質的診断は不十分である。代謝機能イメージである FDG-PET による診断能向上が期待され検討がなされてきた。PET の有用性が強調されているが、対象症例を肺癌 cT1N0 にしぼって検討した場合、感度 67%、特異度 69%、正診率 68% と従来の検査法と同等の結果であった。本邦においては、結核既感染による偽陽性例が多く、われわれの検討では、肺癌患者における偽陽性頻度は 41% に達していた。

3. 遠隔転移診断

全身 FDG-PET により種々の検査を、生理的集積の高い脳転移を別として、統合整理できる可能性がある。

肺癌では、全身 FDG-PET の転移正診率は 91% と

従来法の 80% より優れている。骨転移は、骨シンチの 87% に対し、FDG-PET が 98%、また、CT 発見の副腎結節を、FDG-PET は全例正診できたとされる。肝転移も、PET の 100% に対し CT は過大評価例があり 95% に留まる。

4. 再発診断、治療効果判定、悪性度予測

治療後再発の診断、特に、線維化巣や、瘢痕と再発病巣との鑑別能が高い。

FDG 集積と予後との相関や治療後の SUR と予後との関連が知られている。

今回の講演では、関連施設に 2004 年 3 月より導入された、PET/CT の使用状況も合わせて臨床症例を供覧する。

6. 甲状腺癌の ¹³¹I 大量療法における長期経過観察のデータ解析中間報告

日下部きよ子（東京女子医科大学・放射線科）

甲状腺癌の放射性ヨード療法 (¹³¹I 治療) は、わが国でも 40 年以上の歴史を有し、甲状腺分化癌の転移例を中心に積極的に進められてきた。しかし、比較的予後のよい甲状腺癌の ¹³¹I 治療効果に関する EBM を作成するには、15 年以上の経過観察症例を分析する必要がある。本年 4 月に結成された腫瘍・免疫核医学分科会の研究会である放射性ヨード内用療法委員会では、協力いただける全国施設に依頼し、1990 年以前に ¹³¹I 治療を行い経過観察されている症例のデータ収集・解析を始めている。9 月中旬までに全国の 16 施設より 400 例以上の症例が登録されている。また、このたび、開催された日本アイソトープ協会の「甲状腺 ¹³¹I 内用療法シンポジウム」において、関係諸学会の専門施設との交流が図られ、対象群となる ¹³¹I 未治療例のデータ収集の協力体制が整いつつある。このほか、パセドウ病の放射性ヨード内用療法を含め、学会として安全管理を行う上で必要なガイドライン・マニュアル・指示書のモデルを作成している。