

《海外特別講演 1》

Novel radiopharmaceuticals and ‘motion free’ imaging PET/CT: effects on diagnosis, treatment and monitoring of cancer

C. Messa

(Center for Molecular Bioimaging, University of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital,
Monza; IBFM-CNR Milano; San Raffaele Institute, Milan, Italy)

Molecular imaging is getting increasingly importance in a series of biomedical application. Positron Emission Tomography (PET) is at present the best suited imaging method for molecular imaging, as it may use a variety of ‘agents’ that directly or indirectly interacts with a ‘target’ molecule, being detectable in vivo and in a non invasive manner. Most commonly ‘agents’ are, in fact, radiotracers. This technology is already changing the management of many diseases, including cancer, where it can characterise the biological behaviour of disease in a high accurate manner, providing information that may address a ‘personalised’ therapy.

For these reasons, expectations from the PET method are very high and the technological development has to focus on a) finding new probes/agents and b) improving image quality and quantification.

As for the first, many new radioligands have been proposed, particularly important for oncological studies, that are now ready to be applied in larger population of patients (eg radiotracers for tumor hypoxia, neo-angiogenesis, tumors markers). New developments are towards

the use of nanotechnology to build more specific but dual-modality imaging probes, that, taking full advantage from two different imaging modalities, eg PET and MR, may provide unique information for the preclinical and possibly the clinical diagnosis.

As for image quality, many efforts have been put in developing clinical PET/CT tomographs with higher spatial resolution and sensitivity. Also image processing has allowed a significant improvement in image quality by implementing new acquisition and reconstruction algorithms. Of particular interest is the recent possibility of ‘motion free’ imaging, by using respiratory gating protocols (‘4D PET/CT’ imaging). Initial data show that such methodology allows a) better visualization and quantification of small moving lesions than the conventional 3D method and b) a correct measurement of lesions displacement and movement. By showing more accurate lesions detection, quantification and localization in moving organs, ‘4D PET/CT’ imaging is now ready to be tested in a clinical setting with the final goal of improving PET diagnosis in Oncology and image-guided planning treatments in Radiation Oncology.

《海外特別講演 2》

MRI/PET

Bernd Pichler
(Tubingen, Germany)

未着

《海外特別講演 3》

Positron Emission Tomography of Neuroendocrine Tumors

George A. Carrasquillo

(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA)

Functional imaging techniques have long played a significant role in neuroendocrine tumors. These reagents take advantage of metabolic pathways that are important in neuroendocrine tumors. MIBG has been one of the main reagents for evaluating pheochromocytoma and carcinoids. Initial work relied on I-131 MIBG and more recently on I-123 MIBG. Although there is one report with I-124 MIBG imaging no data is available with modern PET scanning. As an alternative to MIBG several groups have used a variety of reagents that also rely on the norepinephrine transporter (NET) for imaging pheochromocytomas. Excellent imaging results that are superior to those of I-123 or I-131 MIBG have been reported by the NIH group using F-18 fluorodopamine.

Several groups have evaluated the use of F-18 DOPA (Fluorodopa) in neuroendocrine tumors. This reagent relies on amino acid transport and decarboxylation. In various settings the results have been very encouraging. Excellent results have been reported in glomus tumors and in carcinoids. In addition, favorable results have been reported in other neuroendocrine tumor including medullary thyroid carcinoma.

Although the preliminary results for

fluorodeoxyglucose (FDG) in neuroendocrine tumors had limited sensitivity, with greater experience it has been shown that there are several scenarios where FDG is very helpful such as aggressive carcinoids with high Ki-67 expression and pheochromocytomas associated with SDHB mutations.

Somatostatin based receptor imaging has been an accepted modality for visualization of various neuroendocrine tumor agents, in particular carcinoid and gastroenteropancreatic tumors. The approved reagent is In-111 pentetreotide. Various trials have evaluated the positron emitters Ga-68 attached to DOTATOC. This reagent takes advantage of both PET imaging as well as the higher affinity for SSRT 2. Excellent and improved results have been reported in those tumors where In-111 pentetreotide has shown good sensitivity and specificity.

In this presentation we will focus on the different reagents being used and developed for neuroendocrine tumor, discuss the mechanism, compare some of the clinical results and suggest the different scenarios in which various reagents are optimal.

《海外特別講演 4》

**Cardiovascular Molecular Imaging
(or Multimodality Cardiovascular Imaging)**

Marcelo DiCarli

(Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, USA)

未着

《海外特別講演 5》

Merging Physiology and Anatomy with SPECT/CT

Peter F. Faulhaber

(Case Western Reserve University, USA)

Objective. Discuss SPECT/CT beginning with software fusion, leading to combined SPECT/CT, and concluding with problem solving.

Discussion. Combining physiologic tomographic images (SPECT or PET) with anatomic tomography, such as CT, adds more to diagnosis than either study alone. Such images were combined by software and could increase diagnostic confidence. Combined PET/CT instruments added improved image quality using CT as a “noiseless” attenuation map and scatter correction model. Initial studies on PET/CT in oncology identified up to a 50% improvement in confidence of lesion localization and increased accuracy in staging. Indeed, it is almost impossible to purchase a PET scanner by itself.

It seems natural to expect SPECT/CT to result in similar improvements as occurred with PET/CT. For example, SPECT/CT in cardiology improves specificity, and normalcy rate. Attenuation correction of SPECT data in cardiac imaging had been done with rod sources rather than CT.

Cardiac SPECT/CT evaluates myocardial perfusion with a few labeled perfusion agents. However, oncologic SPECT/CT includes many choices of radiopharmaceuticals. Agents include In-111 ProstaScint, In-111 Octreotide, I-131 Sodium Iodide, and Tc-99m-Sestamibi. SPECT/CT can increase accuracy and specificity for these agents. SPECT/CT could lead to clinical opportunities for agents with high affinity for a specific disease/tumor but little nonspecific localization to assess anatomic location without CT. Despite these opportunities there remain economic considerations of cost and insurance reimbursement have limited rapid adoption of such combined SPECT and CT instruments.

Conclusion. Physiologic information from SPECT with various radiopharmaceuticals combined with anatomic information from CT in a single instrument should improve diagnostic accuracy. SPECT/CT instruments can aid in the development of new radiopharmaceuticals for clinical use.

《韓国核医学会講演》

Radioprobe-Based Molecular Imaging of Angiogenesis

Kyung-Han Lee

(Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea)

Hypoxia-induced outgrowth of capillaries plays a critical role in many disease processes including cancer, myocardial infarction, and peripheral ischemia. As such, targeting of angiogenic vessels has emerged as a promising strategy for treating malignant and ischemic diseases. However, there are no currently available biomarkers to monitor this important biologic process. Critical modulators of angiogenesis include $\alpha v \beta 3$ integrin and vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors overexpressed on activated endothelial cells. In our group, we are thus interested in molecular imaging of these targets using radioprobe techniques, and are investigating their usefulness for monitoring of angiogenesis and assessment of therapeutic efficacy in living subjects.

For targeted imaging of $\alpha v \beta 3$ integrin, we used radiolabeled cyclic RGD, a tripeptide sequence that acts as a binding motif for $\alpha v \beta 3$ integrin. While a series of ^{123}I and ^{18}F labeled RGD analogues have previously been introduced, we synthesized a novel $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled RGD compound that contains N-D-glucosamine as a sugar moiety for improved pharmacokinetics. This probe showed high affinity $\alpha v \beta 3$ binding, favorable in vivo kinetics, and high contrast tumor images in xenografted mice. Furthermore, tumor uptake was reduced by antiangiogenic treatment and correlated to tissue

integrin expression. In order to establish that angiogenesis imaging is also possible in ischemic lesions, we investigated the distribution of radioiodide RGD in a mouse model of hindlimb ischemia. As a result, we observed significantly increased RGD uptake at 3 to 7 days, when hypoperfusion was most severe. Moreover, this was accompanied by increased αv integrin staining in the ischemic muscles. Imaging of angiogenesis in the heart was investigated using a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RGD tetramer probe in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion. Significant RGD uptake was demonstrated in ischemic myocardial regions of reduced ^{201}Tl perfusion, and there was high correlation of uptake levels to αv integrin expression quantified by Western blot.

For targeted imaging of the VEGF receptor, we developed a radiolabeled VEGF quantum dot (QDot) as a nanoparticle probe for multimodality imaging. The probe was synthesized by conjugation of ^{64}Cu -DOTA-biotin and VEGF-biotin to streptavidin-coated QDots. Polyethylene-glycol-biotin was attached to improve the kinetics of the probe. Characterization of receptor binding properties by in vitro assays and in vivo micro-PET and optical imaging studies in animal models are currently underway.

《シンポジウム1》

脳疾患における分子イメージング

1. 緒言：核医学による脳病態の観察

伊 藤 浩(放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター)
岡 沢 秀彦(福井大学 高エネルギー医学研究センター)

核医学による脳神経疾患病態の観察は、脳循環予備能および脳酸素摂取率の測定による脳血管障害の病態評価や、脳血流量・脳ブドウ糖消費量の測定による神経変性疾患・精神科疾患における脳機能変化の評価が臨床で広く行われており、血行力学的脳循環障害における治療方針決定や予後予測、治療効果判定、認知症における早期診断・鑑別診断などに欠かせないものとなっている。これらの脳循環・エネルギー代謝の測定に加えて、脳神経受容体・トランスポーター分布密度や神経伝達物質生成能などの脳神経伝達機能、脳内アミロイド沈着や脳内ミクログリア活性などの脳病理学的変化の核医学によるイメージングも分子イメージングとして研究されており、臨床への応用もなされている。

核医学における分子イメージングにより、脳機能変化の評価については、従来からの脳循環・エネルギー代謝という言葉ば間接的な評価に加えて、脳神経疾患における脳神経伝達機能の変化や脳病理学的変化などの側面から病態の分子メカニズムを観察することが可能となり、各種の脳神経疾患における早期診断や病態生理の把握に有用な情報が得られることが期待される。また、分子イメー

ジングでは、生体における分子間の相互作用を観察できるため、向精神薬治療やアミロイド抗体療法などの薬物治療の客観的な効果判定法としても有用であり、向精神薬の治療効果判定に関しては治験への応用もなされている。さらに、核医学の新たな応用分野として、マイクロドーズ試験による薬物の作用部位や作用機序の解明などの創薬分野への展開も期待されている。

文部科学省の「分子イメージング研究プログラム」が理化学研究所・放射線医学総合研究所を研究拠点として開始されて4年が経過し、国内の核医学による分子イメージング研究も、認知症の脳内アミロイドイメージングなどを中心に盛んになりつつある。今回のシンポジウムでは、臨床で接する機会の多い脳血管障害、認知症、パーキンソン病、精神科疾患などの主要な脳神経疾患を対象に、分子イメージングを中心とする核医学で観察できる脳病態の意義やこれからの研究の方向について討論し、各種の脳神経疾患それぞれの病態の見方を知ると同時に、分子イメージングのトランスレーショナルリサーチからみた新たな脳病態の観察手法についても、その臨床応用の可能性などについて考えていく予定である。

《シンポジウム1》

2. 分子イメージングによる虚血性脳血管障害の
病態解明と臨床応用への展開

下瀬川 恵 久

(大阪大学大学院医学系研究科 核医学)

脳虚血病態の解明は、脳血流量測定を中心に脳灌流圧の変化に伴う組織障害を推定することを基本としている。PETおよびSPECTを用いた定量的脳血流量測定によりペナンプラ領域を同定し、脳血管反応性により灌流圧低下と脳循環予備能障害を推定し、血流・酸素代謝ミスマッチにより脳代謝予備能障害領域を検出することができる。これらが、虚血性脳血管障害での再灌流療法や内科的保存療法を選択する際の重要な指標となってきた。最近では新世代臨床用高分解能・高感度3次元収集型PETの画質が著しく向上しており、血液から脳組織への酸素分子移行性（酸素摂取率/平均循環時間）、有効酸素拡散能などの新たな指標が構築され、脳虚血時のエネルギー代謝障害についてさらに詳細な視点から解析が進められている。

近年、脳組織のエネルギー代謝においてアストロサイトの重要性が注目されている。¹¹C-酢酸はアストロサイトに特異的に取り込まれ、クエン酸

回路の代謝、グルタミン酸・グルタミン代謝の指標になる。¹¹C-酢酸のアストロサイトへの取り込みは短時間虚血でも障害され血流再開後も持続することから、血栓溶解療法による早期血流再開のみではなく興奮性グルタミン酸阻害剤などによる脳保護療法の併用が必要なことが示唆された。

また、再生医療や脳保護療法などの新たな治療法が開発され、治療効果の評価のためには特異性の高い客観的な指標が求められている。脳虚血後の神経炎症を評価するために、活性化ミクログリア（炎症細胞）のミトコンドリア細胞膜に発現する末梢性ベンゾジアゼピン受容体イメージングが試みられており、抗神経炎症剤の評価のプローブとなる可能性を秘めている。さらに、標識合成技術の進歩に伴う医薬品自体の標識によって薬物動態解析や薬理学的作用点を探索することが可能になり、PETは医薬品開発を促進する中心的手法となりつつある。

《シンポジウム1》

3. 認知症の分子イメージング

岡村 信行

(東北大学 機能薬理)

認知症の治療や介護にかかわる社会的・経済的負担が日増しに高まる中、認知症の早期診断、治療、予防法の確立が急務となっている。認知症の最大の原因疾患はアルツハイマー病であり、過剰なアミロイド β 蛋白(A β)が細胞外に蓄積して形成された老人斑(senile plaque)と、微小管結合タンパクであるタウ蛋白が神経細胞内に蓄積して形成された神経原線維変化(neurofibrillary tangle)が二大病理像である。これらの病理像は臨床症状に先行して出現することから、認知症早期診断を目的とした分子イメージングの格好の標的となる。近年、老人斑を検出する β シート結合プローブの開発の成功によって、PETを用いて老人斑の脳内沈着を非侵襲的に描出することが可能となった。米国ピッツバーグ大学で開発されたPIBやわが国で開発されたBF-227などを用いた

PET検査がアルツハイマー病の早期診断法として導入され、従来の画像診断法よりも高精度にアルツハイマー病を早期診断できるようになった。現状においては発症前診断のエビデンスはまだ確立されていないものの、将来的には早期治療介入のための無症候段階での発症予知に本検査法が活用される見込みである。さらには抗アミロイド療法薬の薬効評価や治療対象患者の選択、アルツハイマー病以外のコンフォメーション病診断への応用も強く期待される。

本シンポジウムでは、認知症のアミロイドイメージングに関する国内外での研究動向を紹介しながら、その可能性と限界について論じたい。また我々が開発を推し進めている新たなプローブ、計測技術についても紹介する。

《シンポジウム1》

4. パーキンソン病の分子イメージング

尾内 康 臣

(浜松医科大学 分子イメージング先端研究センター)

パーキンソン病の診断は臨床症状と抗パーキンソン病薬であるレボドパの試験的投与で改善効果を確認することであるが、パーキンソン病の3徴がない症例ではこの従来方法を用いてもしばしば診断に苦慮することがある。高齢者のパーキンソニズムは様々な病態が背景にあることが多い点も診断を困難にする。In vivo イメージングに課せられたひとつの使命は疾患の早期に正確な病態の描出と診断的補助となる情報提供をすることである。生体でのドパミン神経の神経変性や脱落を捉える方法は、ドパミン神経の代謝や神経細胞構築要素の異常を把握することである。¹⁸F-FDOPAはDOPAからドパミンに変換される芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の活性を評価できるPositron Emission Tomography (PET) トレーサーとして先に導入された。その後、受容体やトランスポーターなどのドパミン神経内の様々なコンポーネントを選択的に画像化するトレーサーが開発され、パーキンソン病の病態を様々な角度から生きたまま可視化できるようになった。

パーキンソン病では線条体での¹⁸F-FDOPA取り込みや、ドパミントランスポーターのトレーサーである¹¹C-β-CFT、小胞体トレーサーである¹¹C-DTBZの結合が低下するのが特徴で、これら

の変化は病気の進行とともに低下する。この節前神経のトレーサーの結合変化とは逆に、ドパミン受容体ではupregulation～downregulationという変化を示すことが知られ、特にD2受容体に結合する¹¹C-racloprideを使うことで調べられる。このトレーサーは至適な親和性を有しているため、受容体への結合は内因性ドパミンと競合する。パーキンソン病患者ではドパミン神経の変性に伴い、ドパミン放出は低下するが、運動ストレスを行うと中脳皮質系のドパミン放出が増加することがわかった。ドパミン神経の障害の進展に局所差があることをin vivoで証明するものである。このドパミン神経の変性障害による神経炎症の指標となりえるミクログリア活性を¹¹C-PK11195で調べると初期パーキンソン病患者の中脳で活性が上昇していることがわかった。さらに進行とともにドパミン投射領域でも¹¹C-PK11195結合が上昇することから、これらの神経変性はミクログリア活性を亢進させて、不可逆的に神経損傷が生じうることが考えられる。

このように分子イメージングはパーキンソン病の病態を生きたまま横断的・縦断的に解明することが可能な技術である。今回の講演ではこれらの有用性を紹介する。

《シンポジウム1》

5. 統合失調症・うつ病の分子イメージング

荒川 亮介

(放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター)

抗精神病薬の主な作用は、脳内のドーパミンD2受容体遮断作用である。抗精神病薬の脳内結合の評価は、[11C]racloprideや[11C]FLB457等のドーパミンD2受容体に選択的な放射性リガンドの特異的結合の変化をPETで測定する方法が用いられている。これまでの検討から、抗精神病効果を発揮するには約70%以上の線条体ドーパミンD2受容体占有率が必要であり、80%を超えると副作用である錐体外路症状が出現することが示されている。この観点から、錐体外路症状を出現させずに臨床効果を発揮できるという適切なドーパミンD2受容体占有率は、概ね70-80%であり、その占有率を呈する薬物量が抗精神病薬の至適用量と考えられる。

抗精神病薬と同様に、脳内に特異結合部位を持つ薬物の代表に抗うつ薬がある。抗うつ薬の特異結合部位の一つにセロトニントランスポーター(SERT)があり、SERTに選択的に結合する選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)が抗うつ薬として広く用いられている。これまでの[11C]DASB等

を用いたPETの検討で、治療量のSSRI服用中の患者で測定されたSERTの占有率は約80%と報告されている。

抗うつ薬のもう一つの重要な作用点にノルエピネフリントランスポーター(NET)があるが、これまでは適切なPET用トレーサーがなく、占有率測定は行われていなかった。近年、[18F]FMeNER-D2等のNETを測定する放射性リガンドが開発され、ヒトでの測定法が確立された。今後、抗うつ薬のNET占有率測定への応用が期待される。

1998年に施行された新GCPに基づいて、新規抗うつ薬デュロキセチンの第I相臨床試験および新規抗精神病薬パリペリドン徐放剤の第II相臨床試験において、PETを用いた用量探索試験が行われた。PETを用いた占有率測定は、抗精神病薬や抗うつ薬の開発においては必要条件となりつつあり、今後ますますその役割が増していくと考えられる。

《シンポジウム1》

6. 分子イメージングによるトランスレーショナルリサーチ：
創薬と病態科学のための分子イメージング

尾上 浩 隆

(理化学研究所 分子イメージング科学研究センター)

短半減期核種であるポジトロン核種を利用した、いわゆるラジオトレーサー（放射標識分子追跡）法であるPET（Positron Emission Tomography）は、非侵襲的な生体機能計測法としての特徴を有するだけでなく、標識化合物の多様性にも優れ、さらに、標識化合物の高比放射能化や測定装置の革新によって、生体内の極微量なものの動きを超高感度で測定することが可能である。これらのPETの優れた特性は、“マイクロドーズ臨床試験”を利用した新しい創薬の展開において極めて重要な開発ツールとなっており、世界のメガファーマを中心とした多くの医薬品企業が、これを創薬の迅速化、効率化のために利用しようと試みている。PETによる生体分子イメージング法は、創薬における薬物動態試験（PK：Pharmacokinetic）や病態モデル動物を用いた薬力学試験（PD：Pharmacodynamic）などに応用できるだけでなく、脳研究においては、神経活動のみならず神経伝達の生化学的な側面を含めた統合的な解析が可能で、脳の「分子機能イメージング法」のツールとして、創薬を含めた病態科

学の基礎研究の分野においても活用されている。一方、遺伝子工学の飛躍的進歩により、様々な遺伝子改変動物が病態モデル動物として、基礎研究や創薬に利用されており、microPETなど小動物用PETを用いた生体分子イメージングの重要性が高まっている。我々はこれまでに、サルを無麻酔下にPET測定する方法について確立し、主にマカクサルの感覚や運動、高次認知機能における基盤的な研究や、脊髄損傷、脳損傷、パーキンソン氏病などの様々な疾患・病態モデルを用いた研究を行い、PETによる生体分子イメージングの可能性について様々な検討を行ってきた。しかし、創薬やイメージング剤開発におけるトランスレーショナルリサーチを加速するためには、遺伝子改変動物マウスから霊長類であるサルに至る各種の動物を用いた総合的なイメージング研究が重要である。本講演では、最近確立した無麻酔下のマウスを用いた研究事例など、PETによる生体イメージング研究の一端を紹介する。

《シンポジウム2》

循環器領域の新しいイメージングから患者ケアへ
1. イントロダクション (Overview)

中 田 智 明(札幌医科大学 北海道江差病院)

吉 永 恵一郎(北海道大学大学院医学研究科 分子イメージング)

核医学は言うまでもなく分子レベルで標識された物質の生理的、生化学的な動態を画像化する molecular imaging として、循環器領域においても特異な地位を築いてきた。これによって、心筋の糖・脂肪酸の代謝イメージング、交感神経ニューロンイメージング、心筋細胞の生存性評価法として分子・細胞レベルでの診断や病態評価に大いに寄与してきた。しかし近年、CTA・MRAの進歩によって血管解剖学的情報が容易にえられるようになり、CABG・PCIの治療法と直結するようになってきたことから、再び形態的評価に回帰してきている感がある。診断と治療が密接に結びつくのは理にかなっているが、循環器疾患は冠血管の形態診断のみで解決できるものではなく、いわゆる病態の本質を見極める質的診断が重要で、これが治療法の合理的な選択やその後の診療指針・患者ケアに結びつく。質的診断とは病態の把握、病期・重症度の評価、リスク層別化とこれに基づく治療法の選択、治療効果(リスクの軽減効果)の判定・長期予後の推定をふくめた包括的評価であり、こ

れにより本来の目的である患者のQOL・予後の改善に寄与することがきる。このような意味では、冠血管治療を目的にした形態イメージングと機能イメージングの併用・同時評価は合理的である。ただし費用対効果からみた患者の選択法や容易な手法の確立が必要であろう。さらに核医学の原点である molecular imaging としての特徴を生かし、動脈硬化巣の構成分子をイメージングし、不安定プラークを質的に検出して治療介入できないか(急性冠症候群の予防法)、導入遺伝子の発現と機能化の証明、導入した細胞の心筋ないし血管への分化・再生・組織化とその機能発現の評価による臨床応用への橋渡し(新しい治療法の開発)ができないか、近い将来の臨床応用に向けた研究に期待がもたれている。また従来核医学の限界に挑戦した試みも重要で、心筋血流用ジェネレータ型PET製剤Rb-82による定量性の向上や半導体型γカメラによる空間分解能の向上などにより診断精度の改善や検査の迅速化にも大いに期待がもたれる。

《シンポジウム2》

2. RI分子イメージングを用いた不安定プラーク描出の可能性

藤本 進一郎、山崎 純一(東邦大学医療センター大森病院 循環器内科)

Artiom Petrov、Jagat Narula(University of California, Irvine)

急性冠症候群の責任病変の大半は冠動脈造影で有意狭窄を示さないことが報告されているがこれを同定する方法はいまだ確立していない。近年、急性冠症候群の基本的病態である不安定プラークの病態には炎症が重要な関わりをもっていることが明らかにされてきており、このような炎症に関連する biological process からのシグナルをターゲットとしたRI分子イメージングは不安定プラークの病変を画像化し、特定できる可能性がある。

我々はアポトーシスをターゲットとした^{99m}Tc-Annexin V、matrix metalloproteinase (MMP)をターゲットとした^{99m}Tc-MMP inhibitor、chemokine receptor 2をターゲットとした^{99m}Tc-monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)を用いて、高コレステロール食を4か月間与えた動脈硬化群、普通食を4か月間与えたコントロール群、3か月間高コレステロールを与えた後残りの1か月普通食に変更した食事療法群、4か月間高コレステロール食を与えた最後の1か月間スタチンを投与したスタチン療法群の4群間に分類した、動脈硬化モ

デルによる動物実験から不安定プラーク描出の有用性について検討した。

In vivo イメージングにおいていずれのトレーサにおいても動脈硬化群の大動脈で取り込みを認めたのに対し、コントロール群の大動脈や食事療法、スタチン療法によってプラークを安定化させた大動脈では取り込みを認めなかった。また ex vivo イメージングや percent injected dose per gram (%ID/g) を用いた定量評価においてもこれを支持する結果であった。その後摘出された大動脈の病理組織学的検討においていずれの群においてもマクロファージやMMP、アポトーシス、MCP-1の発現と%ID/gとの間に有意な相関を認めた一方、平滑筋細胞の間には相関が認められなかった。

核医学的手法を用いた分子イメージングは不安定プラークの描出だけでなくスタチンや食事療法といった intervention therapy によるプラーク安定化の治療評価にも有用なツールとなりうる可能性があり、今後の臨床応用への発展が期待される。

《シンポジウム2》

3. 再生医療のイメージング

樋口 隆 弘

(ジョンズホプキンス大学 放射線科)

心筋血流シンチグラフィは、冠動脈疾患をはじめとする心疾患の診断及び予後予測に於いて確固たる地位を確立しており、長きにわたり臨床における非観血的画像診断の中心的役割を占めています。現在も感度や分解能の改善、新たなトレーサの開発を含めた進歩を続けていますが、同様に近年の目覚ましい技術革新に伴い、CT、MRI、エコー等の他の非侵襲的手法も血流測定法として台頭してきました。一方、心臓核医学検査は、その特徴である高い感度によって、特異的な分子イベントの画像化といったあらたな役割に期待が寄せられています。

近年登場した小動物用の高分解能PETおよびSPECT装置は、マウスやラットの疾患モデルと新たなトレーサを組み合わせた分子イメージングを可能とし、病態の解明、治療法の開発等の推進を補助する強力な基礎研究ツールとして注目されています。

我々は、ラットの心筋虚血モデルとこの小動物用撮像装置を用いることで、新しい分子イメージングの可能性について、検討してきました。心筋虚血イベント後に生じる血管新生の段階において、血管内皮細胞で活性化される integrin alpha(V) beta(3) が重要な役割を果たすとされています。そこで、我々は、この integrin に特異的に接着する RGD というアミノ酸配列構造を F-18 で標識し、

心筋梗塞後の integrin 活性の画像化に成功しました。さらに、レニン-アンジオテン系も心筋梗塞後のリモデリングに極めて重要であるとされていますが、C-11 標識のアンジオテンシン受容体拮抗剤を用いて、画像化を試みています。

心筋梗塞後の幹細胞移植治療は、有望視されている新たな心筋再生治療法の一つです。しかし、大規模臨床研究では期待されたような成果が得られず、治療戦略の練り直しが迫られています。そこで、最適なドナー細胞の選択、投与タイミングや投与経路の評価に、イメージングによる移植細胞のモニタリングが役立つのではないかと考えられます。我々が開発した核医学的手法によるレポーター遺伝子細胞イメージングは、細胞移植後に生存移植細胞のみをイメージングできるという、MRI等で用いられる直接細胞ラベルによる細胞イメージングにないユニークな特徴があり、その有用性が多いに期待されるところです。

現在のところ、これらの新たな心臓分子イメージングの試みは、その多くがイメージングの原理の証明にとどまっており、シグナルが弱い等の克服すべきいくつかの問題点も指摘されています。今後、この新しい試みが新たな治療戦略の開発に直接結びつくなど、さらなる実践ステップへの飛躍が期待されます。

《シンポジウム2》

4. CTA/MRI + SPECT フュージョンイメージング

1) 放射線科医の立場から～MRI/SPECT

北川 覚也

(三重大学 放射線科)

虚血性心疾患の診療では、冠動脈狭窄の描出、心筋虚血の有無と範囲の診断、心筋バイアビリティ判定などを正確に行う必要がある。核医学心筋血流イメージングは、心筋血流やバイアビリティに関する情報を提供するが、空間分解能が低く冠動脈病変を描出することはできない。一方、CTは心臓や冠動脈の形態診断に優れるが心筋機能情報に乏しいため、核医学心筋血流イメージングと冠動脈CTAは相補的な関係にあるといえる。心筋血流SPECTと冠動脈CTAを組み合わせることは、冠動脈疾患の適切な治療選択を行う上で有用であるが、放射線被ばく量が増加し検査コストが高い欠点を持つ。

心臓MRIは、シネMRIによる心機能評価、遅延造影MRIによる心筋バイアビリティ診断、負荷心筋パーフュージョンMRIによる虚血評価など、主に機能的診断に用いられてきた。近年の心臓MRIは、梗塞やバイアビリティ診断においては、その高い空間解像度からSPECTにかわってゴールドスタンダードと考えられており、心筋虚血診断においてもSPECTと同等以上の成績が報告されている。最近では約5分で良好な冠動脈MRA

が得られるようになり、我々の施設では日常的にcomprehensiveなMRI検査を行い、心機能、心筋血流、冠動脈形態を総合的に考慮した読影レポートを作成している。

ただし、MRIではさまざまな撮影方法を組み合わせるため、プロトコルが複雑で、多くの施設でMRIのポテンシャルを十分に発揮できていない現状があることも事実である。とくにMRI検査室で薬物負荷を伴う心筋パーフュージョンMRIを行うことに抵抗がある施設は多い。一方、シネMRI、遅延造影MRI、冠動脈MRAについては、安定した画像が得られる施設が増加してきているため、心機能、心筋梗塞および冠動脈狭窄の診断をMRIで行い、虚血評価には核医学心筋血流イメージングを利用することは一つの選択肢と思われる。冠動脈MRAは、造影剤投与が不要で放射線被曝を伴わず、冠動脈壁に高度石灰化があっても狭窄診断が妨げられない特長を持ち、MRIと核医学心筋血流イメージングの組み合わせは、強力なフュージョンイメージングになる可能性がある。

《シンポジウム2》

4. CTA/MRI + SPECT フュージョンイメージング
2) 当院におけるCT/SPECT融合画像の使用経験

西尾 まゆ

(大阪警察病院心臓センター 循環器科)

昨今多列検出器CT(MDCT)の開発により冠動脈造影に匹敵する冠動脈形態評価を非侵襲的に施行することが可能となっている。そのnegative predictive valueの高さが認識される一方、石灰化により評価困難な場合の対応や、狭窄が中等度である場合、その後の診断、治療方針は施設や主治医によって様々である。一方心筋の虚血、梗塞といった機能的評価は心筋SPECTに委ねられているが、空間分解能が悪く、解剖学的情報に乏しいという特徴がある。

2006年に開発された解析ソフト<CardIQ fusion>を用いることにより作成されるMDCT/心筋SPECT融合画像は、CTによる解剖学的情報に、機能的情報をもつ心筋SPECT画像を3次元的に融合させたもので、血管枝と虚血領域の1対1の評価が可能となる。そこで今回我々は、CT/SPECT融合画像がCTで有意狭窄をみとめた患者の治療方針にどのような貢献ができるかを検討した。

対象はCTにて1枝以上に有意狭窄もしくは評価困難な石灰化病変を認め、かつ運動もしくは薬物負荷タリウム心筋SPECTを施行した82例。う

ち39例については心筋SPECTにて虚血/梗塞を認めず、形態的に狭窄は認めるものの心血管イベントのリスクは低いものと考えられた。のこりの43例のうち35例はSPECT画像単独で予想される責任血管と融合画像による評価が一致していたが、5例については、SPECTにおいて虚血所見があるものの、融合画像を作成するとその責任血管は側枝であることが明らかであり、また3例については虚血が示された領域の血管に狭窄が認められずアーチファクトと考えられた。

さらに我々は冠動脈造影、心筋SPECT、MDCTの3点を施行した連続35例についても検討を施行し、従来どおり冠動脈造影と心筋SPECTから治療方針を立てた場合と、融合画像を作成した場合で、相違の有無について検討した。その結果35例中6例については融合画像の作成により治療方針が変更される可能性があった。

これらの検討から、CT/SPECT融合画像を用いることにより、各冠動脈枝それぞれについての狭窄度と虚血の有無を同時に評価でき、より正確に治療方針が決定できると考えられた。

《シンポジウム2》

5. 心電図同期心筋血流SPECT解析による左室内機械的非同期の
定量化の試み-CRT適応決定に有用な方法となりうるか？-

森島逸郎、曾根孝仁

(大垣市民病院 循環器科)

心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy: CRT) は、心室内伝導障害を伴う薬物治療抵抗性の難治性慢性心不全患者に対して有効な治療法として注目されているが、一方で、QRS時間の延長に基づく現在の植え込み基準では、約3割の症例がnon-responderとなることが知られている。CRTの主たるメカニズムは、左室内の局所心収縮の機械的非同期を解消することにある。このため、CRTの治療効果の予測、ひいてはresponderの選択を目的とし、左室の機械的非同期の定量化が重要視され、心臓超音波検査を用いた多数の指標が提唱されてきた。しかしながら、心臓超音波検査には再現性・客観性に限界があり、現時点で確立された指標はない。近年、cardioGRAF (cardio Gated single photon emission computed tomography Regional Assessment for left ventricular Function) やQGSソフトを用いることにより、心電図同期SPECTによる左室局所壁運動解析が可能となった。

我々は、cardioGRAFを用いた心電図同期心筋血流SPECT (^{99m}Tc -MIBI) 解析により、左室17分画の時間-容量曲線を算出し、左室内機械的非同期の指標として dyssynchrony index (DI) を、 $DI = [R \text{波から収縮末期までの時間の17分画における標準偏差} / RR \text{時間 (ms)}] \times 100$ と定義した。健

常者20例において求めたDIの正常値は 2.2 ± 1.4 であった。非虚血性心筋症による慢性心不全患者15例 (左室駆出率 $20.1 \pm 8.2\%$ 、QRS時間 $165 \pm 32\text{ms}$) を対象に、CRT前と6ヵ月後にDIを求めた。DIはCRT前に 12.7 ± 7.3 と高値で、機械的非同期の存在が示された。DIはCRT6ヵ月後にCRTによる再同期効果を反映し 7.6 ± 4.4 と低下した。ResponderをpFAST解析による左室収縮末期容積の15%以上の低下を認めた症例と定義すると、CRT前のDIはresponderでは 13.9 ± 7.1 (n=13)、non-responderでは 5.0 (n=2) であった。さらにCRT前のDIと6ヵ月後の左室収縮末期容積の低下率には有意な正相関 ($R=0.89$, $p < 0.0001$) を認めた。QGS解析により求めたtime to maximum displacement (TTMD) やtime to peak velocity (TTPV) の17分画間の標準偏差を用いた場合にも、ほぼ同様の結果が得られた。

以上の結果は、心電図同期SPECT解析により左室内機械的非同期を定量化することが可能であり、さらにこれがCRTの効果予測に有用である可能性を示唆する。心電図同期SPECTは、心臓超音波検査に比べて再現性・客観性において優位であると考えられ、今後、CRT適応決定のスクリーニングやCRT効果判定で重要な役割を果たしていくことが期待される。

《シンポジウム2》

6. マルチモダリティ時代における診断・治療法の選択と効果判定、
予後を見据えた心臓核医学の役割

松本直也

(駿河台日本大学病院 循環器科)

冠動脈疾患 (CAD) に対する非侵襲的画像診断法には冠動脈MRA、マルチスライスCTアンジオグラフィー (MSCTA)、心筋血流SPECTの3種類があげられる。特長はそれぞれ異なるが、冠動脈MRAの解像度はMSCTAに劣るものの完全非侵襲で冠動脈狭窄を描出することが可能であり、石灰化病変における狭窄の有無の判定も可能である。しかしMRAでは狭窄度を細かく分類することは適当でなく軽度狭窄、高度狭窄程度の判断が適当と思われる。

MSCTAはMSCTの市中病院への導入に伴って現在最も多くの施設で検査が行われているモダリティであり、石灰化病変のため冠動脈の実質狭窄度の判定が困難になる問題点があるが、MRAやSPECTにはない冠動脈のリモデリングや動脈硬化部位に付随する冠動脈プラークの描出が可能である。近年では急性冠症候群 (ACS) に移行しやすい脆弱性プラークと考えられる低CT値プラークやsignet ring-like appearanceの観察も可能となっている。MRAやMSCTAによって冠動脈の狭窄が発見されたら、次に選択するモダリティはSPECTである。Lumenの情報だけでPCIを行わず冠動脈の機能的狭窄度を負荷のかかるモダリティ

で検証するべきである。

米国におけるCourage研究以後、CADの治療法を判断する際には心筋SPECTが必須であると考える。これまで通常の侵襲的冠動脈造影(CAG)から当該患者の将来的なACSの発症を予測することは困難であると広く認められてきた。なぜなら胸痛症状を伴いやすい狭窄の強い血管よりも、中等度の狭窄をもつ冠動脈からACSの発症が多いことが報告されているからである。また患者予後の観点からは、冠動脈形成術 (PCI) は患者の胸痛症状を軽減するためには有効であり、ACSをより発症させやすい中等度の冠動脈病変に対するPCIの優位性は疑問である。一方SPECTはACSの最大予測因子である虚血心筋量の定量化に優れ、Courage研究核医学サブスタディでは負荷テストによって招来された虚血心筋量を5%以上低減させた群に予後改善効果が認められた。PCIによる虚血心筋の改善度は内科療法によるそれよりも優れており虚血心筋量の大きな群におけるPCIの優位性が示唆される。

以上の3種類のモダリティの組み合わせにより自ずと最適なPCI患者と予後が導き出されると考える。

《シンポジウム3》

核医学治療の現在と未来

司会の言葉

細野 眞(近畿大学 高度先端総合医療センター)

絹谷 清 剛(金沢大学医薬保健研究域医学系 核医学)

核医学治療(RI内用療法、内照射療法)として、甲状腺機能亢進症・分化型甲状腺癌に対する¹³¹I、褐色細胞腫・神経芽細胞腫に対する¹³¹I-MIBGが長年用いられてきた。これらは組織の特異的な取込み機序を応用した古典的かつ優れた分子標的療法と言える。この甲状腺癌の¹³¹I療法にも最近新しい展開があり、rhTSHが2008年に診断補助薬として認可され、将来は治療への応用が期待される。また¹³¹Iの取扱いについて、500 MBqという体内残留量の退出基準があるが、それだけではなく、患者毎の積算線量に基づく退出基準に従うことが法令上許されている。これによって治療病室に入院することなく1,110 MBq(30 mCi)程度の投与を行って、甲状腺癌のアブレーションを外来で実施することが可能である。現在国内の数施設が試行し、積算線量測定など実施可能性の検証を行っている。治療病室が数少ない現状で、外来で実施できる環境の整備は重要である。

さて2007年に⁸⁹Sr、2008年に⁹⁰Yゼヴァリンが相次いで国内導入され、⁸⁹Sr、⁹⁰Yは治療病室を必要としないため使用上の制約が少なく、数多くの施設で扱うことができるので、核医学治療の普及に大きなインパクトを与えている。⁸⁹Srは既に国内でも広く用いられて固形癌の骨転移疼痛緩和において有用な療法となっており、患者の

QOL向上に役立っているが、より有効に安全に使うための具体的な診療指針の提示が期待される。

⁹⁰Yゼヴァリンは放射能標識モノクローナル抗体製剤として初めて国内認可された薬剤であり大きな意義を持つ。現時点で治療抵抗性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫・マントル細胞リンパ腫に対して適応を持つが、やがてはB細胞性非ホジキンリンパ腫の標準治療に組み込まれ、標準治療を一新する潜在力を持った放射免疫療法薬剤であり、今後その応用範囲が拡大することが予想される。

次世代の核医学治療として、飛程が短い、LETとRBEが高いという性質を持つ α 線放出核種による治療の実現に向けて基礎研究、臨床応用が進んでおり、転移性骨腫瘍の治療に対して²²³Raや²²⁷Thが検討されている。 α 核種は生体に投与後も複数の壊変が進んで物理化学的性質の変遷を生じる(in vivo generator)というユニークな特徴を持ち、治療実施に向けて取り組むべき価値ある諸課題を我々に投げかけている。

このシンポジウムではこれらのテーマについて、国内の第一人者の臨床家、研究者の先生方にお示しいただき、核医学治療の現在と未来について、ともに考えていきたい。

《シンポジウム3》

1. rhTSHのI-131診断・治療への応用

東 達 也

(滋賀県立成人病センター研究所)

遺伝子組み換えヒトTSH製剤(rhTSH)である佐藤製薬の「タイロゲン」が薬事承認され、本年よりいよいよ本邦でも臨床使用が可能となった。このrhTSH製剤利用の開始は甲状腺癌診療における大きな転換点であるといえるだろう。

rhTSH製剤利用による検査では甲状腺機能低下症に伴うQOL低下がない。そのため、検査に否定的な患者心理に前向きに働くだけでなく、検査法の選択肢が増えるという利点がある。従来法の甲状腺ホルモン中止からrhTSH製剤を用いたシンチ検査への転換はもちろんのこと、シンチ施設のない医療機関での利用も期待される。採血のみによるサイログロブリン(Tg)試験であれば、一般医院でも準備なし・ヨード制限なしで甲状腺癌再発のスクリーニング検査が利用可能となるため、まずTg試験で再発疑いを拾い上げ、異常があればその後精査として、ヨード制限を加えてシンチ検査に進むという二段階方式も可能である。また、ヨード制限なしでrhTSH製剤によるTg試験を行い、それにFDG-PETを組み合わせるといった選択も考えられる。甲状腺癌再発診断法に新風を吹き込むものといえるだろう。世界的に主流の、「全摘・アブレーション・rhTSHを用いた再発診断」を組

み合わせた一連の治療・経過観察方式への流れはますます加速するものと予想され、この点からも全摘術後アブレーションの臨床的重要性が高まるものと考えられる。

本講演では、まず今回の薬事承認に先駆けて国内で行われた臨床試験の概要を示し、rhTSH製剤が分化型甲状腺癌の術後診断において、現行法と同程度の診断的有用性を有し、患者のQOL向上も期待でき、安全性に関しても問題のないことを示し、rhTSH製剤の臨床的有用性を紹介したい。

今回の保険適応要件は「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン(Tg)試験の併用又はTg試験単独による診断の補助」である。いわゆる診断補助のみに限られており、残念ながら米国・欧州ではすでに保険適応となっている「アブレーションへの応用」に関しては見送られている。今後の適応範囲の拡大が待たれるが、諸外国の臨床報告等のデータを示し、文献的考察を加え、その有用性を示す。さらに米国・欧州でいくつかの臨床試験が開始されている「治療への応用」に関しても、簡単に紹介したい。

《シンポジウム3》

2. I-131 30mCiによる外来でのアブレーション

日下部 きよ子

(東京女子医科大学 放射線科)

半世紀にわたって変わらぬ価値を維持している甲状腺癌の放射性ヨード療法 (^{131}I) は、その用法に新たな展開がのぞまれている。将来の再発・転移を予防する Adjuvant therapy として、甲状腺全摘後の残存甲状腺の破壊 (Ablation) を目標に ^{131}I を投与するものである。一方、治療目的に ^{131}I が投与された患者の退出については、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」(厚生労働省医薬案発第70号、平成10年6月)において、「(1) 投与量に基づく退出基準」、「(2) 測定線量率に基づく退出基準」、そして「(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」の三項目が示されている。これまで、この(1)と(2)の適用により、一般公衆、近親者、医療従事者の被ばく線量を低く抑えることを基本にした治療が行われ、大きな成果をあげてきた。しかし、我が国では放射線治療病室の慢性的な不足の状態にあり、治療の機会を逸する症例さえ出現し、医療上重大な問題となっている。

そこで、日本核医学会分科会の腫瘍・免疫核医学分科会に組織されている甲状腺RI内用療法委員会では、この退出基準の第(3)項目を適用し、

^{131}I 30mCiによるアブレーションにおける患者の退出に関する安全管理の指針を作成することを前提とした研究を企画した。

この「放射性ヨード内用療法30mCiによる治療を受けた患者の解放」については、特に公衆の線量限度1mSv/年と介護者の線量限度5mSv/イベントを遵守し、患者の行動を責任もって管理すると共に、家族の協力を得て被ばく線量を測定し、その結果を指針作りに反映させるものとした。具体的には、①遠隔転移の無い甲状腺癌で、甲状腺全摘術を受けた患者を対象とする、②家庭環境などを個々に聞き取り、各患者の容態を考慮して専門の医師が退出を決定し、責任もって管理する、③同意を得た介護者(家族)の1週間の被ばく線量を測定する、④これら測定結果は事務局で解析し、検討会において最終的に安全性を評価する、⑤以上の結果を踏まえ、 ^{131}I 30mCiを投与された患者の退出における安全管理の指針を作成するなどである。

本研究はさらに、厚生労働省細野研究班において詳細な検討を加え、安全管理の指針を完成させて、臨床利用の方向へと進展させる計画である。

《シンポジウム3》

3. Sr-89による骨転移疼痛緩和の有効性

吉村真奈

(東京医科大学 放射線科)

メタストロン治療の開始より約2年が経過し、登録施設は約170施設、投与件数は1000件を大きく超えた。

多くの施設での投与が可能になっている一方、集学的治療における位置付けは未だ明らかでなく、またガイドラインに従った適応症例の選択については疑問が多い。今回我々は比較的長く経過観察しえたいくつかの症例を供覧し、治療効果および安全性ともに確保出来ると思われる投与方法につき検討する。

《シンポジウム3》

4. ゼヴァリン療法の実際－ゼヴァリン治療の施行経験

阿部 光一郎¹、馬場 眞吾¹、澤本 博史¹、田邊 祥孝¹、
丸岡 保博¹、本田 浩¹、佐々木 雅之²、中川 誠³

(¹九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学、²九州大学大学院医学研究院 医用量子線科学分野、

³国立病院機構九州がんセンター 放射線科)

ゼヴァリンは、マウス抗CD20抗体にキレート剤であるチウキセタンを介して90Yを結合させた国内初の放射免疫療法剤である。再発または難治性の低悪性度B細胞性リンパ腫に対して高い治療効果を有することが知られており、米国の第Ⅲ相臨床試験ではリツキサンの56%に対し80%の奏効率を得ている。

標的となるCD20抗原は、90%以上のB細胞性リンパ腫に発現している。リンパ腫細胞と成熟B細胞に特異的に発現され造血幹細胞には発現がないこと、細胞表面から血中への遊離がないことなど、放射免疫療法の特長分子として有利な特性を持っている。また、90Yは比較的高いエネルギーのベータ線を放出し組織内の平均飛程が5.3mmであることから、近傍のCD20発現の少ない腫瘍細胞にも効果を及ぼすことができる(クロスファイアー効果)。副作用は血液毒性以外軽度であり、高齢者を含む多くの患者に実施することが可能であるが、通常の化学療法に比べて投与後5～8週に骨髄抑制が最大となる点に注意を要する。

本治療の特徴として、薬剤のRI標識を医師ま

たは薬剤師が院内で行わなければならないこと、また、最大の副作用である骨髄抑制の程度を予測するためにあらかじめゼヴァリンインジウムの全身分布の評価を行い、その結果に基づいてイットリウム⁹⁰の適応を判断すること、があげられる。治療開始にあたっては、排気、排水においてベータ線のモニターができることや、所定の講習会を受けた放射線科医および血液腫瘍内科医が勤務していることなどの細かい条件を満たさなければならない。また、高価な薬剤であるため、指定された用具、資材を整えなければならず、入念な準備が必要である。

本薬剤は2008年1月に薬事承認を受け、同年6月に薬価収載された。当院および関連施設でも2008年末よりゼヴァリン治療を開始し、これまでに合計23例を経験した(2009年5月現在)。開始当初は時間のかかった標識作業や病棟との連携も、最近では比較的スムーズに行うことができるようになった。当院でのゼヴァリン治療の実際、および我々の経験した症例について、インジウム画像、治療効果、有害事象を含めて紹介する。

《シンポジウム3》

5. α 核種による治療の基礎と応用

鷺山 幸信

(金沢大学医薬保健研究域 保健学系)

近年、放射性医薬品として疼痛緩和剤のメタストロン ($^{89}\text{SrCl}_2$) やB細胞リンパ腫の治療剤のゼヴァリン (^{90}Y 標識抗CD20モノクローナル抗体) が相次いで国内承認され、RI内用療法 (Targeted Radionuclide Therapy) は国内でも広がりを見せている。これらの核種 ^{89}Sr , ^{90}Y は共に β 線を放出し組織中での最大飛程はそれぞれ8, 11mmである。よってこの飛程の範囲にある腫瘍を標的とし、飛程より腫瘍径が小さいほど腫瘍内での吸収線量は少なくなる。よって β 放射体は飛程よりも大きな腫瘍への使用が望ましく、そのような腫瘍では均一に分布していなくてもクロスファイヤー効果により治療効果をもたらす。一方、 α 線は飛程が非常に短く (50-80 μm)、局所的に高いエネルギーを与える (5-8 MeV) ため、微小転移や白血病などの微小癌、骨髄細胞などの放射線感受性の高い組織に近隣する骨転移の治療に対して有効と考えられている。

物理的性質の違いから、 α 線は β 線に比して高LET (約100keV/ μm) であり (β 線は0.2keV/ μm)、生物学的効果比 (RBE) が高い (約3-7)。その結果DNAの二重鎖を切断しやすく細胞毒性

が高い。また細胞障害作用に酸素効果を受けないなどの特徴を持つ。これらの特徴に着目して、 α 放射体を用いた基礎研究は1980年代から進められてきた。 α 放射体には、アスタチン-211 (^{211}At)、ビスマス-213 (^{213}Bi)、ラジウム-223 (^{223}Ra)、アクチニウム (^{225}Ac)、トリウム-227 (^{227}Th) 等がある。いずれも半減期やエネルギー、抗体への標識化等を考慮しての選択である。

α 放射体の中でヒトでの臨床報告があるものは現在3核種のみであるが、対象疾患は様々である。 ^{213}Bi は非ホジキンリンパ腫の治療やメラノーマに対する治療が報告されている。 ^{225}Ac は非ホジキンリンパ腫の治療が検討され、 ^{211}At は脳腫瘍の外科的処置の後の残存腫瘍に対する治療として用いられている。 ^{223}Ra はホルモン非抵抗性前立腺癌由来の骨転移の治療の検討がなされている。

本セッションでは非ホジキンリンパ腫に対する ^{213}Bi -HuM195 や ^{225}Ac -Hum195 を用いた免疫療法での結果や骨転移の治療に対する ^{223}Ra を用いた結果等を紹介し、 α 線を用いることの意義や、 α 放射体利用RI内用療法をとりまく世界的な状況、日本での利用の可能性や問題点などを紹介する。

《シンポジウム4》

次代に残すべき一般核医学検査

司会の言葉

太 田 仁 八(東天満クリニック)
秀 毛 範 至(釧路孝仁会記念病院 PETセンター)

PET/CTの普及、CT、MRの発展、DPCの導入により核医学のおかれている立場は変化してきています。被曝があり、一般に高価で、解剖学的情報に乏しい核医学検査は、最近SPECT/CTの進歩はあるものの、PET/CTを除けばMRやCTに比べて、装置の更新も思うようにならないとの話も聞かれます。残念ながら核医学の将来は前途洋々とはいかないかもしれません。

しかし核医学でなければ得られない情報があることは事実であり、われわれには、有用な検査を正しく評価して次世代に伝えていく義務があると考えます。

本シンポジウムでは、腫瘍、心臓、脳以外の核

医学検査件数としてはやや少ない領域についてではありますが、5人のご高名な先生にそれぞれのご専門の分野でのお話をお伺いします。

次代に伝えるためには、その検査の有用性をよく理解してもらい、使ってもらわなくてはなりません。本シンポジウムが、若い先生方にとっては将来の希望の光となり、またベテランの先生方には知識の整理になり、そして明日からの医療に核医学をますます役立てていただけるお手伝いになれば、大変嬉しく思います。

多くの先生方のご参加と、活発な討論をなにとぞよろしくお願いいたします。

《シンポジウム4》

1. 胸部CTだけで本当にいいの？－呼吸器核医学の底力－

菅 一 能

(セントヒル病院 放射線科)

胸部CTの高分解能肺画像は、各種肺疾患の形態変化や特徴を明らかにするのに威力を有するが、機能面から肺病態を明確にするのには限界がある。例えば、肺野CT吸収値の低下や上昇が、換気異常によるものか肺血流異常によるものかを的確に判断するのは、呼気CTを追加してもしばしば困難である。CTで正常肺と判断されても肺機能異常が存在することも少なくない。Dual energy CT 灌流血液量画像は、肺野血流を画像化する手段として期待されているが、純粋な肺動脈血流分布の画像化が困難な場合がある。

呼吸器核医学で使用される肺換気・血流SPECTは、CTに比し空間分解能は劣るが、肺局所換気・血流異常を鋭敏に捉える点では優れ、多くの基礎/臨床研究により検証されている。このことは、最近、国内外で普及してきたCT-SPECT融合像上で、肺形態変化と機能変化を客観的に対比することにより、一層、理解が深まる。また、肺血栓塞栓症の診断に、肺換気・血流シンチグラフィは、

診断基準を工夫することで、多列CT肺動脈造影と同等の診断能を有し、肺血流シンチグラフィによる経過観察は、血栓溶解療法の治療効果判定や、塞栓症の慢性化あるいは再発の判定に有用である。

シンポジウムでは、肺血栓塞栓症 (septic embolismを含む)、慢性閉塞性肺疾患・気道閉塞性疾患、間質性肺炎、炎症性肺疾患、肺高血圧症、肺右左短絡疾患 (肺動静脈瘻、肝肺症候群)、肺癌、先天性・後天性肺血管異常などのCT-SPECT融合像を中心に提示し、肺換気・血流SPECTが胸部CTやdual energy CT 灌流血液量像では検出されない異常を捉えることに優れるかを示すとともに、肺血栓塞栓症の診断における血流シンチグラフィ/SPECTの有用性を論ずる。本シンポジウムにより、『胸部CTだけで本当にいいの?』という疑問を抱き、呼吸器核医学の底力を再認識し、次代に残すべき検査法と位置付けていただければ幸いである。

《シンポジウム4》

2. 消化器核医学 (Tc-99m GSA) 肝臓外科における肝アジアロシンチの役割

石崎 彰¹、紀野 修一¹、今井 浩二¹、吉川 大太郎¹、唐崎 秀則¹、
河野 透¹、葛西 眞一¹、秀毛 範至²、油野 民雄²

(¹旭川医大 消化器病態外科、²旭川医大 放射線医学)

肝臓外科において術前の肝予備能評価は、手術適応の有無はもとより、術式を決定する上でもきわめて重要である。従来より、多くの施設で、臨床症状や血液生化学検査、また、ICG負荷試験などにより肝予備能が評価される。1990年代よりTc-99m GSAを用いた肝アジアロシンチが臨床的に施行されるようになり、数多くの報告がなされている。肝アジアロシンチは肝機能・肝予備能を視覚的、定量的に評価することが可能である。我々は、1995年より肝アジアロシンチを術前の肝予備能評価に積極的に取り入れている。我々の施設では、肝アジアロシンチのデータ解析は、Patlak plot解析を用い、肝クリアランスとして評価している。肝臓外科領域における肝アジアロシンチの有用性は、術前の肝予備能の評価のみならず、予定手術後の残肝予備能を予測・評価できる点があ

げられる。これは、SPECT像から予定肝切除術式をトレースし残肝のクリアランスを求めることにより容易に評価することが可能である。我々は、今まで、術前肝予備能評価や肝切除量決定における有用性、線維化マーカーとの相関などにつき報告してきた。また、術後に肝アジアロシンチを施行することにより、肝切除後の肝再生の程度も評価が可能であると思われる。我々の結果によると、術後の肝アジアロシンチの結果から、肝切除後1週目には肝予備能が回復を示し、肝再生が生じていることが示唆されている。

今回、我々の施設で手術を施行した肝切除症例を対象としたデータを元に、肝臓外科における術前・および術後の肝アジアロシンチの役割について報告する。

《シンポジウム4》

3. 腎臓・泌尿器核医学が生き残るための3カ条

伊藤和夫

(恵佑会札幌病院 放射線画像センター)

腎臓・泌尿器核医学（以下腎シンチ）検査の臨床応用は1960年のI-131-ヒップランを用いたレノグラムに始まり、すでに半世紀近くが経過している。検査の発展に寄与した歴史的事項を整理すると1) 新しい放射性医薬品の開発、2) 検出装置およびデータ処理装置の開発、3) 機能解析理論とデータ解析手技の研究ならびに病態生理に基づく薬剤負荷検査の導入にまとめることができる。特に1970年以降のTc-99m放射性医薬品とガンマカメラの利用ならびにデータ処理装置の導入により今日の腎シンチが確立された。一方、超音波、CTおよびMRIなどの形態画像診断の進歩も目覚ましく、形態診断法としての腎シンチの臨床的価値は次第に失われてきた。しかし、腎腫瘍あるいは高血圧症での定量的個別腎機能評価、小児尿路感染症における腎瘢痕診断、水腎症の術前、術後の尿排泄動態の定量的評価は腎シンチがいまだ唯一の診断法である。残念ながら腎シンチの総腎機能算出精度には問題があるが、放射性糸球体濾過物質（Cr-51-EDTA、Tc-99m-DTPA）を用いた1回静注後の採血法は、従来のイヌリクリアランスに匹敵する簡便で高精度な糸球体濾過率（GFR）算出法として評価されている。

歴史的観点から判断する限り、腎シンチの診断情報は他の画像診断法では代替えが難しく、今後も日常臨床検査の一つとして生き残る要素を十分に備えているように思われる。しかし、現実はかなり厳しく、ここ数年腎シンチは勿論のこと核医学検査全般に検査数が減少している。特にDPC導入後の検査数の落ち込みが著しく、当院ではDPC導入後の腎シンチは皆無に等しい。同様の傾向は地方の基幹病院においても観察されている。現状を時代の流れとして受け止め、諦めるかあるいは良いものは良いと何らかの対策を施し努力をするか。このシンポジウムの意図は後者であることは間違いない。DPC対策としての外来への検査シフトは必須と考えられるが、検査それ自体の臨床的意義を広く臨床医に理解してもらうための努力と対策も必要ではないかと思う。しかし、効果的対応策と問われても妙案があるわけではない。苦肉の策として以下の項目をあげさせていただいた：1) 腎・泌尿器核医学検査の臨床検査としての臨床的意義に関する教育ならびに広報活動、2) 機能検査としての精度向上および3) 検査の低負担である。

《シンポジウム4》

4. 現在の単光子放出核種製剤による内分泌核医学検査は
残すべきか、生き残れるか？

中 條 政 敬

(鹿児島大学医歯学総合研究科 放射線診断治療学)

第49回学術総会会長が次代に残すべき一般核医学検査というシンポジウムを組まれた。これはおそらく最近のMDCTやMRIの急速な進歩があり、核医学検査のなかではPET/CT検査が急速に広まり、またDPC導入といった周辺環境の激変のなかで、単光子放出核種によるSPECTを含む核医学検査の減少を危惧され、なかでもかねてよりあまり目立たない存在である呼吸器、消化器、泌尿器、内分泌、血液・炎症が将来どうなるかを懸念されてのことと思われる。これらの核医学分野を専門とし、日常臨床で情熱と愛情をもってこれらの検査に携わっておられる先生方は現在行われているこれらの検査は次代に全て残すべきと考えよう。しかし歴史的にみてX線CTの登場により、それ以前最も多く検査されていたTc-99mパーテクネイトによる脳シンチの検査が現在皆無であることを踏まえると、われわれの「残すべき」という熱い思いに関係なく、PET/CT、MDCT、MRIといった他の画像診断法では得がたい重要な診断情報を提供できない限り、減び行くのは自然の理である。

わたしに与えられたテーマは次代に残すべき一

般内分泌核医学検査であるので、現在本邦で行われている単光子放出核種製剤による甲状腺、副甲状腺、副腎皮質、副腎髄質 シンチグラフィないしSPECTについて、進化し競合するPET/CT、MDCT、MRIなどの検査に勝る診断情報は何か、それらを提供できるのか、また診療の最終目的は患者さんにベストの治療を施すことであるので、治療に直結した有益な診断情報を提供できるか否かについて考察して報告したい。幸いにして内分泌核医学で使用される放射性医薬品は甲状腺ホルモンの合成基材のヨードのRIであるI-123やI-131ステロイドホルモンである副腎皮質ホルモンの基材のコレステロールの類似物質をRIで標識したI-131 アドステロール、副腎髄質や交感神経で合成されるノルエピネフリンの類似物質をRIで標識したI-123 MIBGやI-131 MIBGといった具合にホルモン合成と密接に関連したものである。従ってホルモン代謝を反映した画像を提供し、他の画像診断では得がたい診断と治療に直結した画像情報を提供するので、地味ではあるが、「次代も生き残れる」と確信している。

《シンポジウム4》

5. 血球標識は知識と情熱！

宮崎 知保子

(市立札幌病院 放射線診断科)

血球標識シンチグラフィは1980年代後半～2000年初頭にかけて臨床的に隆盛をみた検査法の一つである。私たちが現在、臨床的に用いることができる標識検査法は1)白血球標識シンチグラフィと、2)血小板標識シンチグラフィである。これらの検査の特徴と臨床的有用性および今後の課題に関して述べる。

1)白血球シンチグラフィでは40mlの静脈血を採取後、室温にて60分静置する。その後、上清に遠心分離の操作を3回加え、伊藤らの簡便法による標識でも完了するまでには約60分が必要である。In-111標識では投与後4時間と24時間、Tc-99m HMPAO標識では1時間後と4時間後に撮像する。対象となる疾患は不明熱、脳腫瘍・膿瘍・ある種の多発性硬化症との鑑別、肺感染症、動脈瘤や人工血管などの心血管系感染症、術後感染症、筋・骨格系感染症、糖尿病足部感染、人工関節感染、脊椎炎、小児炎症性腸疾患（特にクローン病）などである。私たちがクローン病に対する有用性を報告している。またTc-99m HMPAO標識白血球では骨髓がよく描出されることから、自験例として再生不良性貧血や悪性腫瘍の骨髓侵

襲の評価など骨髓疾患を対象にも検査が行われた。

2)血小板シンチグラフィでは約40mlの静脈血採血後、30分間遠心分離装置にかける。上清を採取し、さらに3回の遠心分離等の操作により血小板にIn-111が標識される。24時間以降、48～96時間後に全身又は局所像を撮像する。適応は、心室・心房内血栓、人工血管置換後の血栓、動脈瘤・動静脈血栓の検出や血栓溶解療法の効果判定などである。また自験例として血小板寿命測定や脾機能亢進症症例の脾摘適応にも利用された。

私どもの施設では白血球標識は2005年、血小板標識は2006年を最後に血球標識検査は施行されていない。最大の原因はマンパワーの不足である。またDPC導入後高額な検査は敬遠される傾向にあり、In-111oxineは保険適応はあるが、FDGより高額である。さらに近年の多列CT、MRI装置の普及またFDG-PETの導入などにより、我が国では感染症や炎症性疾患への検査適応と検査法は大きく変わっていると思われる。このような状況で血球標識シンチグラフィの適応が、現在および将来的にあるのかを考えたい。

《シンポジウム5》

次代を担う若手核医学医師への期待

司会の言葉

塚 本 江利子(セントラルCIクリニック)

小 泉 潔(東京医大八王子医療センター 放射線科)

現在、核医学を取り巻く状況は決して楽観的なものではない。かつては核医学の独壇場だった機能画像もMRIが進出し、さらにCTも名乗りを上げ始めている。かつては大忙しだった現場でも件数が減り始めており、核医学はどこに行ってしまうのかという危惧もある。しかし、その一方でFDGを始めとするPET検査は癌診療に確かな位置を占めつつあり、核医学と形態画像の融合としてのPET/CT、SPECT/CTさらにはMRIとの融合機器が開発され、実用化されており、核医学にとっ

ての新しい時代を迎えている。

このような中で、昔からの核医学にこだわらず、新しい発想でこれからの新しい時代を築いていく若手医師の存在は貴重であり、重要である。そして、将来への一筋の光でもある。このシンポジウムでは脳神経、心臓、腫瘍、治療、データ解析など、それぞれの分野で活躍する若手医師の話を聞き、討論し、これからの核医学を考え、これからの核医学を作っていくエネルギーとしたい。

《シンポジウム5》

1. 脳外科領域に核医学を生かす

高橋 美和子

(東京大学医学部附属病院 放射線科核医学)

核医学は、病態を忠実に反映したイメージやデータを得ることができるため、その解釈には常に慎重であるべきと考えている。疾患概念の知識や臨床的背景の考察のみならず、病理学的、生理学的考察が必要であるし、トレーサの特性、測定器の原理や問題点、画像再構成法や解析法の理解も必要となる。日々の症例においても、単に、既存のカテゴリーに沿った診断名を列挙するにとどまらない。中には、疾患の病態解明に迫れるのではないかという知見に出会うこともあり、イメージやデータの正しい解釈が、既存の疾患概念に対する疑問や不十分な点の解明につながっていけばと考えている。

核医学は、多くの診療科に知識や技術、データを提供しているが、核医学から得られる指標が、直接、治療方針の決定に影響を与える脳神経外科領域に着目し、この領域をてんかん、頭蓋内占拠性病変、脳血管障害に大きくわけ、それぞれの取り組みを呈示したい。

難治性てんかんにおいては、焦点の同定、外科加療の可能性、予後予測が期待されている。内側型側頭葉てんかんについては、すでに、外科加療の有用性も確立している。しかし、前頭葉てんかんなど非内側型側頭葉てんかんの場合は、依然、

焦点診断が難しく、有効な治療を得られない症例が多い。てんかんの病態はまだ十分に解明されていないが、核医学では脳機能異常を検出でき、現状では糖代謝、受容体密度、脳血流からアプローチできる。機能異常をいくつかの側面から捉えることは、病態の全容解明にいたらずとも、治療につなげるために必要な病態理解には役立つのではないかと考えている。

頭蓋内占拠性病変に対しては、代謝と悪性度に相関があるため、現状ではFDG-PET、MET-PETが実施され、病変の悪性度、進展範囲の指標やbiopsy siteの決定に役立っている。しかし、治療法の進歩を支えるためには、悪性度の推測に加え、治療効果判定、再発の検出が必要で、これらに応えられるかが、今後の課題と考えている。

脳循環障害においては、血管予備能、代謝予備能などの測定が可能であり、外科治療の適合性の根拠となりつつある。しかし、患者の臨床背景、リスクファクターはさまざまで、個々の状況に対し、数値の解釈やcriteriaが要求される。数値を算出できてしまうゆえに、その妥当性や、何を考慮し、どう利用していくかについては、近年の外科加療の進歩にあわせて、データの構築や症例の積み重ねが必要であると考えている。

《シンポジウム5》

2. 心臓領域のSPECT/CT融合画像は有用か？：冠動脈疾患において機能的情報と形態学的情報を同時に評価する意義

桐山 智成

(日本医科大学 臨床放射線医学)

撮像機器および画像処理技術の進歩によりPET/CTに代表される融合画像が広く利用可能になり、心臓領域においても専用のsoftwareを用いた心筋SPECTと冠動脈CTの融合画像が作成可能となった。機能的画像診断法である心筋SPECTと形態学的画像診断法である冠動脈CTは相補的な役割を担っており、両者を同時に評価することで冠動脈疾患をはじめとする心疾患の診断能の向上、およびより有効な治療戦略の決定が可能と考えられるが、心臓領域におけるSPECT/CT融合画像の臨床的有用性については十分に評価されていない。そこで融合画像によって得られる診断および治療戦略における付加的情報の有用性について評価を行った。

当院に64列MDCTが導入された2007年9月以降、心筋SPECTと冠動脈CTの両検査を3ヶ月以内に施行した症例を対象とした。心筋症が疑われた症例および両検査間に再灌流療法を含む心イベントが発生した症例は除外した。まず、虚血心筋を灌流する責任血管の同定において、SPECT単独、SPECTとCTの画像を比較した場合、融合画像を

用いて評価した場合それぞれで判定が変更されるか検討を行ったところ、SPECTのみで責任血管を推測した場合の約1/3の症例、両画像を比較した場合の約1/5の症例において、融合画像を用いることで責任血管が変更された。次にCTで有意とされた狭窄病変(>50%)を有する症例のうち、SPECTで心筋虚血が認められたのは約半数であった。最後に、予後予測の観点からSPECTのsummed stress score、CTで認められた左冠動脈本幹のプラークおよび狭窄病変の有無に基づき、全症例をそれぞれの基準で分類したところ、SPECTではほぼ正常で予後良好と判断された症例の約60%にCTでは左冠動脈本幹に有意狭窄が存在した。

心筋SPECT、冠動脈CTの融合画像により機能的情報と形態学的情報を同時に評価することで、従来のように両画像を机上で比較して判断するよりも正確な情報が得られ、冠動脈疾患をより確信をもって診断可能である。加えて治療戦略の構築・予後評価の点においてもより有益な情報を提供するものと考えられた。

《シンポジウム5》

3. F-18 FDG PET, PET/CTの腫瘍および炎症診断における有用性

中 條 正 豊

(鹿児島共済会南風病院画像診断センター 放射線科)

癌では、細胞生存やその複製に必要なエネルギーを供給する糖代謝及び糖の細胞膜の輸送が亢進している。癌細胞内での糖の輸送、代謝亢進を利用して、ブドウ糖類似の放射性医薬品F-18 FDGを用いたPETや PET/CTによる癌診断が行われている。一方、FDGは悪性腫瘍以外にも取り込まれ、特に炎症病巣では、活性化された炎症細胞；白血球、リンパ球、マクロファージなどの糖代謝亢進を反映してFDGが集積することが知られている。

これらFDG-PETやPET/CTの腫瘍や炎症診断における有用性に関しては、すでに多くの研究者の努力により多数の報告がなされ、確立されてきている。私は鹿児島にあるふたつのPETセンターでここ数年勤務させていただき、FDG PET やPET/CTの威力に日々感動しているところである。今回、本総会の会長である油野民雄先生より「次

代を担う若手核医学医師への期待」というシンポジウムで若手として講演するよう指示されたが、私のような若輩者にPETの未来など論ずることは分不相応で、また困難である。そこで、今までお世話になっているこれらふたつのPETセンターで経験した疾患の診断について若干の臨床的研究を行わせて頂いているので、FDG PET による大腸腺腫の描出と大腸腺腫の分化度との関係とその臨床的意義、自己免疫性睪炎とその睪外病変におけるFDG PET やPET/CTの有用性とその臨床的意義、乳癌の原発巣のSUVmaxとMRI拡散強調画像のADCと臨床病理学的予後因子との関連性の有無とこれらふたつの指標が乳癌の予後因子となり得るか否かについて発表させて頂くことで、その責を果たしたい。

《シンポジウム5》

4. 腫瘍核医学の進歩と展望～分子の世界から地域医療まで

竹 井 俊 樹

(北海道大学医学研究科 核医学分野)

FDG-PETが臨床適応になる以前は、腫瘍核医学といえば ^{67}Ga 、 ^{201}Tl が主であり、疾患特異的なトレーサーである ^{131}I (甲状腺分化癌)、 ^{131}I -MIBG(神経堤由来腫瘍)が後に続いていた。汎用のトレーサーでは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI等で抗癌剤耐性との関連が注目され、腫瘍特異的トレーサーとして $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PMT(肝細胞癌)、 ^{111}In -pentetreotide(消化管ホルモン分泌腫瘍)、 ^{123}I -IMP(悪性黒色腫)が期待されたが、これらはいずれも日の目を見ることができていない。FDGの臨床への登場以来、生体元素を標識したポジトロンを用いることにより汎用・特異的共に生理的作用により近いトレーサーが次々と報告され定量性も著しく向上したが、未だポストFDGについてはcontroversialである。ただ腫瘍内の様々な分子の振舞いを限定的ながらも可視的評価できた時代であり、今後もその流れ

は続いていくはずである。

一方でPET施設の増加・デリバリー体制の整備により、核医学医は机上の研究のみしていればよい時代に終焉を迎えつつあり、実地・地域のがん医療に直接関与し診断から治療まで広く知識が必要とされる時代に変容した。北海道は広大で人口のみならず医療的にも札幌一極集中が顕著であり、地域格差も非常に大きい。演者は室蘭・旭川を初めとして地域医療の一端に長く関わらせて頂いているが、特に本邦最北のデリバリーFDGを用いたPETを有する地域がん拠点病院の一員として従事した3年間の経験を交えながら腫瘍核医学の展望を、単なる核医学医というよりは計らずも“がん総合画像診断医”に最も近くなった立場から述べさせて頂きたい。

《シンポジウム5》

5. 内照射療法：大量治療の試みとSPECT/CTの有用性

萱野大樹

(金沢大学附属病院 核医学診療科)

悪性神経内分泌腫瘍に対するI-131 MIBG治療は、国内では限られた施設で本格的に開始されてから10年程経過したところであり、まだまだ手探りの状態である。我々の施設では成人に対して当初200mCiの投与を行ってきたが、症状緩和に関しては比較的良好な結果を得ているものの、十分な腫瘍縮小効果があるとは言い難いのが現状である。原因のひとつとして照射線量不足が考えられる。良好な腫瘍縮小効果を得るには短期間により大量のRIを投与することが望ましいと考えられ、2007年から300～400mCiの投与も試みている。ただし、骨髄抑制が強く出現することが問題であり、骨髄抑制のために治療継続が困難となる症例も経験している。大量投与が必ずしもベストというわけではなく、病変の広がりや年齢、骨髄の状態によって投与量や投与間隔を適宜考えて治療を行っている。

本年4月、甲状腺癌に対して350mCiの大容量I-131内照射療法を施行した。現在は通常量で安全に施行できた症例に対してのみ大量治療を考慮している。最終的には、病変の進行した症例に対して、初回から大量治療を行いたいと考えている。この際にrhTSHを用いたトレーサー検査が有用

となるかもしれない。大量投与は国内では施設基準の問題上、広く可能な手法ではないものの、治療選択肢の一つとして示すことができないかと考えている。

SPECT/CTのSPECT単独ないしPlanar像に対する優劣は明らかであり、甲状腺癌I-131治療後撮像においても同様である。甲状腺癌の転移部位としては、頸部を中心としたリンパ節転移、肺転移、骨転移が主であるが、この中でもリンパ節転移と骨転移に対してSPECT/CTがより威力を発揮する。I-131治療後撮像では残存甲状腺組織と転移残存病変との鑑別が重要である。従来のPlanar像では頸部に集積が2個あった場合、一方が残存甲状腺組織でもう一方が転移残存病変と判断することが多かった。SPECT/CT導入によって、残存甲状腺組織へと考えられる集積が複数存在する症例に多く遭遇する。また、頤下に強集積を認める症例が多々あり、形態画像では同定できない微小な甲状舌管の遺残をみているのではないかと考えている。I-131治療後の転移残存病変の同定、残存甲状腺組織の判定には、SPECT/CT併用が望ましいと考えられる。

《シンポジウム5》

6. データ解析

沖崎 貴琢

(旭川医科大学 放射線医学)

動態解析法としては一般にコンパートメントモデル解析、生理学的モデル解析、モーメント解析の3つが挙げられる。このうち核医学において、トレーサの動態を推定する際に応用しやすいのはコンパートメントモデル解析である。

今回は例として肥大型心筋症患者に心筋脂肪酸代謝にコンパートメントモデル解析を応用したケースを挙げる。心筋は脂肪酸を主要なエネルギー源として利用しているが、ダメージを受けると脂肪酸の代謝が低下することが知られている。肥大型心筋症(HCM)患者においては、病態が進行するとまず脂肪酸代謝が低下し、ついで心筋の変性が顕著になるにつれて心筋血流が低下していく事が報告されている。こういった変化が視覚的に認められるのは病態がかなり進行してからであるが、より初期の段階から脂肪酸代謝は変化を始めている可能性がある。この初期の変化を、コンパートメントモデル解析を応用することで、心筋への薬剤の取り込みの速度定数に関する検討を行い、HCM患者に生じている変化をより早期から認識できるか否かを検討した。具体的には脂肪酸代謝及び血流の両者が保たれている早期群、脂肪酸代

謝の低下が認められるが血流の保たれている中期群、両者ともに障害が認められる後期群の3群に更に分類し、コンパートメントモデル解析を施行した。モデルには1及び2コンパートメントモデルを候補として採用し、モデルの評価を赤池の情報量基準(AIC)を用いて行った。血液から第1コンパートメントへの流入速度定数を k_1 、流出速度定数を k_2 、第1から第2コンパートメントへの流入速度定数を k_3 と定義した。また得られた速度定数から分布容量(k_1/k_2)、第2コンパートメントへの特異的取り込み(k_1k_3/k_2)及びクリアランス($k_1k_3/(k_1+k_3)$)を表す指標を計算し、これらについても評価した。この結果、2コンパートメントモデルがより良いモデルであろうと推測された。結果に関する検討では、視覚的に異常が捉えられる以前の段階からいくつかの速度定数は変化を認め、その中でも k_3 がHCMの検出に、また k_1/k_2 が病期の進行の評価に有用である可能性が示唆された。

このような手法を用いることで、従来の視覚的評価のみでは困難であった微細な変化を検出する可能性があると考えられる。

《シンポジウム6》

次世代の腫瘍トレーサ

司会の言葉

岡 沢 秀 彦(福井大学 高エネルギー研究センター)

井 上 登美夫(横浜市立大学大学院医学研究科 放射線医学)

腫瘍核医学検査としてのFDG-PETおよびPET/CTの普及は目覚ましく、今やCT、MRI等の一般放射線検査同様、腫瘍診断には欠かせない検査となりつつある。形態情報主体であった画像診断学に機能的情報を付加することの重要性が認識され、多くの放射線診断医がFDG-PETの臨床的意義を認めている。そもそも核医学検査はこうした機能情報による疾患の特異性を明らかにすることを目的としており、ブドウ糖代謝(=エネルギー代謝)という、比較的基本的な生理機能を画像化するのみでも、診断上非常に有用な情報をもたらすことが示されたことになる。

PET検査の特徴の一つとして、体内に存在する物質あるいはその類似体に放射性同位元素を標識し、体内物質代謝を容易に観察できる点があげられる。従来から様々な放射性薬剤が用いられ、生体の生理的・生化学的機能が画像化されている。こうした薬剤を用いた腫瘍診断の有用性は、既に数多く報告されているものの、臨床上の有用性がFDGと同レベルであると評価され、臨床現場での普及が期待される薬剤は数えるほどしかない。また、高度先進医療の実現など実践的な臨床応用の可能性も、今後の多施設臨床研究によりはじめて明らかにされると思われる。

本シンポジウムは、腫瘍診断における有用性が期待され、次世代の腫瘍トレーサとして、現在我が国で最も注目されている薬剤のうち、比較的多くの臨床検討が行われているPET用薬剤を選択し、臨床的な観点からその有用性を討論することを目的として企画した。受容体やトランスポータをターゲットにした薬剤など、疾患特異的な診断を目指す薬剤も数多く開発され、有用性が報告されているが、今回は、多くの目的に利用可能な代謝系機能イメージング薬剤を主に選択した。また、C-11標識薬剤は半減期および合成の関係上、一日に検査を行える症例数が限られることが多いため、現在最も広く腫瘍診断に利用されていると思われる¹¹C-methionine以外は、FDG同様、一日複数回の臨床検査が可能な薬剤を主な対象とした。以上のような理由から、核酸代謝イメージング製剤である¹⁸F-FLT、アミノ酸代謝イメージング製剤である¹¹C-methionine、¹⁸F-FAMT、¹⁸F-FBPA、低酸素イメージング製剤である⁶²Cu-ATSM、¹⁸F-FMISOの臨床応用に関する講演および討論を予定している。また、最後にこうした新規薬剤の高度先進医療化、保険適用の可能性や、そのための臨床研究デザインなどについても講演していただき、次世代の腫瘍イメージングについて展望する。

《シンポジウム6》

1. FLTによる核酸代謝イメージング

佐賀恒夫

(放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター)

無制限の細胞増殖はがん化の過程でがん細胞が獲得した最も基本的な性質である。がん細胞の増殖能は悪性度の指標であるとともに、治療による増殖能の変化は治療効果の判定に重要な情報となる。細胞増殖能の判定は、これまで生検や手術で得られた組織標本を元に行われてきたが、これらは侵襲的な手法であり、また局所の評価にとどまる。イメージングによる評価が可能になれば、非侵襲的に全身の評価を繰り返し行うことができる。細胞増殖のイメージングとして当初は糖代謝(FDG-PET)やアミノ酸代謝(メチオニン-PET)イメージングなどにより間接的な評価がなされてきたが、現在ではチミジン誘導体を用いて核酸代謝を直接評価することが可能になった。その中で、最も注目されているのがF-18標識フルオロチミジン(FLT)を用いたPETである。

FLTはがん細胞に取り込まれた後に細胞質に存在するチミジンキナーゼ-1(TK1)によりリン酸化されたのち、DNAに取り込まれることなく細胞内に貯留する。TK1は、DNA合成のサルベージ経路の第一酵素であり、休止期細胞ではほとんど活性を認めないが、増殖細胞のG1後期からS

期で最大活性を示すと言われている。従って、FLTの細胞への集積はサルベージ経路(TK1)の活性に依存すると考えられる。

これまで、様々な悪性腫瘍に対しFLT-PETの臨床的有用性が検討されてきた。細胞増殖能を指標とする悪性度評価では、肺がん、脳腫瘍、悪性リンパ腫などで、FLTの腫瘍集積性と組織学的な細胞増殖の指標であるKi-67 indexとの間に有意の相関が報告されている。しかし、悪性腫瘍への集積性(SUV)はFDGに比べ低く、FDGと比べ、偽陰性が多く、病変の検出には限界がある。一方、FLT-PETによる治療効果の早期判定には大きな期待が持たれるところであるが、これに関するこれまでの報告は様々である。乳癌や悪性リンパ腫に対する治療効果の早期判定に有用との報告があるが、直腸癌においては、FLTの集積変化と組織学的治療効果との間に相関が無かったとの報告もあり、今後の更なる検討が待たれるところである。

本講演では、FLT-PETの臨床応用の現状について、我々の施設での重粒子線治療への応用も含め解説する。

《シンポジウム6》

2. アミノ酸代謝イメージング（メチオニンPET）の
頭蓋内疾患への応用

露口尚弘

（大阪市立大学大学院医学系研究科 脳神経外科）

腫瘍トレーサーとして多くの薬剤が開発されているが、C11-Methionineは比較的古くから臨床応用されてきたものの1つである。Methionineは、腺組織や骨髄、消化管、特に肝臓に高集積をみるので、癌検診の目的ではFDGに劣るものの、脳や肺については正常組織と病変とのコントラストが強いので有用性が高い。今回、頭蓋内病変にたいするMethionine-PETについての1. 我々の臨床経験、2. 正常画像、3. 統計画像について報告する。

1. Methionineは多くの頭蓋内腫瘍性病変で集積を示し、浸潤性の強い髄内腫瘍にたいしMRIなどの解剖画像とは異なる情報が得られる。たとえば、腫瘍の侵襲範囲の描出に有用であり、悪性度の相関性が強いとする多くの報告がある。我々はPETの情報もとにnavigatorガイドにて腫瘍摘出を行っているが、腫瘍の浸襲範囲を検討すると、神経膠腫のほとんどの例で、Gd造影領域、Methionine集積領域、FLAIR高信号領域の順に範囲が広がった。またMethionine集積がなくFLAIRにて異常を認める部分では腫瘍が存在している場合や認めない場合があり、注意を要する。さらにMethionine高集積である良性腫瘍や集積を

示さない腫瘍が存在することも考慮する必要がある。

2. Methionineの正常脳での集積程度を把握することは病変での集積を検討する上で重要である。トレーサーの集積はSUVで表すことが多いが、その再現性や補正法にはあまり言及されていなかった。正常と考える前頭葉灰白質を基準とした検討で投与量を体重で補正したSUVが妥当な指標と結論づけたが、Methionine-PETを2度施行した例に対し初回と2回目での変化率は意外に大きい結果になった。また腫瘍対正常組織比を指標としたLN ratioは広く使われているが正常を前頭葉もしくは頭頂葉とすることが妥当であることがわかった。

3. FDGでは標準に行われている統計解析をmethionineについて適応した。標準のアミノ酸集積テンプレートをもとに患者の画像の統計処理を行いその有用性を検討したが、視覚的にわずかの集積でcontroversialな画像でも処理後の画像では検出するのに有用であった。しかし、brain shiftを伴っている腫瘍では統計解析への適応には慎重を要する。

《シンポジウム6》

3. 非小細胞肺癌の診断と予後評価における¹⁸F-FAMT PETの有用性

織 内 昇

(群馬大学大学院医学系研究科 放射線診断核医学分野)

がん特異性の高いPETプローブとして¹⁸F-fluoro- α -methyltyrosine (¹⁸F-FAMT)を用いたPETを非小細胞肺癌患者に施行したところ、¹⁸F-FAMT PETは20 mm以上の腫瘍の検出感度は¹⁸F-FDG PETと同等であり、リンパ節の診断において¹⁸F-FMT PETは、¹⁸F-FDG PETより特異度は優れていた。切除された腫瘍の免疫組織染色でLAT1を評価したところ、¹⁸F-FAMTの集積はLAT1の発現と正の相関があり、組織型ごとの検討では扁平上皮癌と大細胞癌は腺癌と比較してLAT1の発現が有意に高く、¹⁸F-FAMTの集積も扁平上皮癌と大細胞癌は、腺癌よりも有意に高かった。このことから¹⁸F-FAMT PETは、がん細胞に広く発現している腫瘍特異的なアミノ酸輸送体であるLAT1を標的としたPETトレーサーと考えられた。

非小細胞肺癌における¹⁸F-FAMT PETの臨床的有用性を評価する目的で、予後との相関がいわれている細胞増殖や血管内皮増殖因子の発現との比較を行った。¹⁸F-FAMTの集積は細胞増殖の指標であるKi-67の陽性率と相関しており、リンパ節転移ならびに病期との相関もみられた。また¹⁸F-FAMTの集積程度は血管内皮増殖因子の発現とも相関しており、腫瘍の進展や転移に関与する血管新生との関連が示唆された。以上よりLAT1は腫瘍特異的な標的として腫瘍細胞の増殖や腫瘍の血管新生と関連することが示唆された。臨床的にはLAT1発現陽性の患者の5年生存率は、陰性の患者と比較して有意に低いことから、¹⁸F-FMT PETは非小細胞肺癌の予後評価にも有用な情報をもたらす可能性が示唆された。

《シンポジウム6》

4. F-BPA-PETによる脳腫瘍の病態解析と
細胞選択的粒子線治療への応用

宮 武 伸 一

(大阪医科大学 脳神経外科)

FDGをトレーサーとしたPETは癌診断の決め手として極めて有用であることは論を待たない。

しかしながら、脳ではグルコース代謝が亢進しており、バックグラウンドが高く、FDG-PETによる腫瘍の局在評価や病態解析には限界がある。われわれは腫瘍選択的粒子線治療である硼素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy、以下BNCT)を展開しているが、この治療に用いる化合物であるborono-phenylalanin (BPA) にフッ素ラベルしたF-BPAをトレーサーとして用いることにより、BNCTの治療計画を立案している。すなわち前に治療用化合物の1%相当のF-BPAを投与し、PETを行っている。それにより、腫瘍、正常脳比、腫瘍血液比が中性子照射前に知ることが可能であり、照射中には血中BPAを測定することにより、腫瘍、正常脳内のBPA蓄積の推定が可能となり、照射計画が立案できる。

同時に本PETはバックグラウンドの低い、鮮明な画像による、脳腫瘍の病態解析が可能であり、腫瘍進展、Pseudoprogression、放射線壊死の鑑別

に極めて有用である。放射線壊死と腫瘍進展の鑑別のため、組織診断の確定した膠芽腫38例のF-BPA-PET上でのlesion/normal (L/N)比を検討した。膠芽腫38例、組織学的に完全な壊死のみの8例、ほとんど壊死であるが一部腫瘍細胞の残存が認められる5例のL/N比はそれぞれ 4.2 ± 1.4 、 1.5 ± 0.3 、 2.0 ± 0.3 であり、F-BPA-PETでの腫瘍進展と放射線壊死の鑑別は可能であった。また、BNCTのような強力な治療を行った際に問題となる、治療早期のpseudoprogressionも本PETの適応により、的確な診断が可能となり、無駄な手術化学療法の変更を行うことなく、経過観察のみでMRI上の改善を確認できた。また、腫瘍再発や髄腔内播腫によるMRIの造影域の出現の数ヶ月前から本PETによる病巣の出現の予測が可能であった。

本講演では、これらPETの実際と、このPETにより施行しているBNCTの紹介を行い、あわせて、時間の余裕があれば本PETで鑑別した放射線壊死の治療についても言及したい。

《シンポジウム6》

5. 頭頸部腫瘍と肺癌におけるCu-ATSMとFDGの対比検討

工藤 崇¹、岡沢 秀彦¹、清野 泰¹、藤林 靖久¹、
佐賀 恒夫²、福村 利光²

(¹福井大学 高エネルギー医学研究センター、²放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター)

Cu-ATSMは、虚血部位のミトコンドリア機能低下状態(過還元状態)により、放射性銅が錯体から外れやすくなるという集積機序とともに開発された薬剤であり、当初は心筋や脳の低酸素イメージング製剤として期待された。その後腫瘍への集積が示され、治療抵抗性の低酸素組織イメージング剤として注目されるようになった。Cu-ATSM(Cu-61、62、64、67など)への標識は、複数存在する銅の同位元素から、実験・診断・治療などの使用目的・使用条件に応じて最適な同位元素を選ぶことができるという大きな利点があるが、臨床応用研究はまだ十分に進んでいるとはいえない状況である。PETによる画像診断にはポジトロン放出核種であるCu61、62、64での標識が可能であるが、このうちCu-62は、親核種の半減期が約9時間のZn-62/Cu-62ジェネレーターにより1時間毎に溶出することができるため、臨床的に使いやすく、サイクロトロンを持たない施設における利用も可能であり、将来的に普及が期待されるトレーサーといえる。

我々はこのジェネレーターを用いて、頭頸部腫瘍、および肺癌を対象としたCu-62 ATSMとFDGの腫瘍内分布の対比を行った。頭頸部腫瘍における検討では、FDGは腫瘍中心部に強く集積する傾向があるが、Cu-ATSMはそのような傾向に乏しく、むしろ腫瘍の辺縁部に集積が強い傾向を示し、分布パターンに大きな乖離が認められた。このCu-ATSMの分布は従来の放射線治療な

どと関連づけて認識されている腫瘍内低酸素組織の分布とは幾分異なっているが、固形腫瘍モデル動物による両者の比較実験でも同様の結果が得られている。

さらに、肺癌において病理組織型とトレーサー集積の関係を解析したところ、腺癌と扁平上皮癌で異なった分布パターンであることが明らかとなった。扁平上皮癌では頭頸部癌と同様に乖離した分布パターンが認められ、集積には弱い負の相関傾向が認められたのに対し、腺癌ではFDGとCu-ATSMともに腫瘍の中心に高く分布する傾向を示し、両者の集積には弱い正の相関が認められた。病理組織型により集積パターンが異なるという所見は、扁平上皮癌が中心壊死を起こしやすい傾向があることなども考慮すると、Cu-ATSM集積が腫瘍の細胞レベルでの性質を反映するトレーサーである可能性を示唆している。

このように、FDGとCu-ATSMの集積にはそれぞれの特徴があり、Cu-ATSMを用いることで、FDGでは捉えることのできない、細胞レベルでの腫瘍の特徴を視覚化することができると思われる。Cu-ATSM集積が治療抵抗部位を反映しているとする報告もあるものの、臨床的意義に関しては今後のさらなる臨床研究での検討が待たれる。ここではCu-ATSMとFDGの比較検討のデータを典型的な症例とともに提示し、考察していきたいと考える。

《シンポジウム6》

6. FMISO (^{18}F -fluoromisonidazole) による低酸素イメージングと、
新しいトレーサを臨床に用いる手順

千田道雄

(先端医療センター 分子イメージング研究グループ)

低酸素状態の腫瘍は治療に抵抗すると言われる。腫瘍の低酸素状態を評価できれば、治療反応性を予測し、患者に適した治療方針を立てることができると期待される。PETで低酸素をイメージングするためのトレーサとして、F-18標識フロロミソニダゾール (FMISO) が諸外国で小規模に用いられ患者のデータも報告されてきた。FMISOは、放射線治療増感剤として知られるミソニダゾールの誘導体で、低酸素環境では還元されて細胞内にとどまるため、腫瘍の低酸素領域に集積すると言われている。われわれは、わが国ではじめてFMISOによるPETイメージングをヒトにて施行し、その臨床的有効性の評価を試みた。

FMISOの合成は、既報に従って、Kryptofix 222を用いて ^{18}F を原料の1-(2'-ニトロ-1'-イミダゾリル)-2-O-テトラヒドロピラニル-O-トシルプロパンジオール (NITTP) と反応させ、HPLCにてFMISOを分離精製した。先端医療センターにて院内製剤としてヒトに用いるために、以下の品質管理基準を定めた：放射化学的純度>95%。pH 5~8。アセトニトリル<164 ppm。比放射能 (合成終了時) >15 MBq/nmol。エンドトキシン<0.25EU/ml。さらに、FMISOの被曝

線量 (実効線量0.0126mSv/MBq, 標準投与量555MBq) や安全性のデータを文献および外国の臨床使用施設から入手するとともに、マウスで毒性実験を行った。これらのデータを当センターのPET薬剤委員会に提出して、臨床使用の承認を得た。

臨床研究は、まず少数の健常者とがん患者を対象にパイロットスタディを行い、分布を確認して撮像条件を決めるとともに、臨床的有効性を見出しを探索した。続いて、頭頸部癌における臨床的有効性を明らかにする前向き臨床研究を計画した。患者の登録と治療は別の病院で行われるので、両院の密接な連携のもと、両方の倫理委員会の承認を得た。研究の対象は遠隔転移の無い進行頭頸部癌患者で、導入化学療法の前後にFMISOおよびFDGによるPET/CT検査を行い、治療前のPETによる治療効果の予測と、導入化学療法後のPETによる効果の評価、および本治療である手術や放射線治療後の予後の予測における有効性を検討できるようにデザインした。これまでに10例以上を実施したところ、FMISO集積の高い腫瘍は導入化学療法が効きにくい傾向が見られた。

《心臓核医学ジョイントシンポジウム》

信頼される心臓核医学検査を目指して

司会の言葉

汲 田 伸一郎(日本医科大学 放射線医学)
門 前 一(大津赤十字病院 放射線科部)

心臓核医学は虚血性心疾患の診断を軸として発展し、これまでも数多くのエビデンスを築き上げてきました。一方、近年の心臓画像診断の分野では、CTやMRIなど他のモダリティの台頭も著しく、一般診療検査におけるデジジョンメイキングが変わってきているのも事実です。このような時代背景を考えると、心臓核医学分野では信頼性の高い画像情報構築を維持し、CTやMRIでは得ることのできない確固たる臨床情報を提供していくことが必須となります。そのためには、撮影法や処理法のさらなる発展、定量解析のこれまで以上の精度向上が望まれるところです。こうした背景を踏まえ、今回の学術総会において大会長のもと本シンポジウムを行う機会をさせていただきました。

負荷心筋血流検査ひとつを考えても、各施設によって使用薬剤や撮像プロトコールが異なります。使用薬剤や撮像タイミングごとにアーチファクトの種類が違ってくるため、各施設において必要な

アーチファクト対処法は異なってきます。負荷法の選択に関しても、被験者の状態や運動耐容能あるいは検査による評価目的によって、当然、違ってきます。同じ核医学画像データが得られたとしても、再構成法を含めた画像解析の相違により、全く異なった解析結果を与えてしまう危険性も存在します。

「信頼される心臓核医学検査」を実践するためには、適切なRIトレーサの選択、負荷法の選択を前提に、適切な処理・画像解析を行い、さらには得られた核医学情報の臨床的意義を充分に理解・伝達する必要があります。

今回のシンポジウムでは、臨床サイドと技術サイドから心臓核医学に精通した4名の先生にご講演をいただき、様々な観点から現状の、そして、これからの心臓核医学検査に関して、会場の皆様と一緒に検証していきたいと考えております。

《心臓核医学ジョイントシンポジウム》

1. 画像解析における技術革新

西村 圭弘

(国立循環器病センター 放射線診療部)

心臓核医学検査では、多検出器型SPECT装置が広く利用されているが、高感度、高分解能を目標に、さらなる装置の技術革新が進んでいる。また、従来の定性的な画像診断から、情報を数値化する定量的な画像診断のために、画像解析技術の進歩もめざましい。心収縮・拡張機能などの心機能計測、心筋血流計測を重点目標とする心臓核医学検査では、この画像の高画質化と情報の定量化の技術は、極めて重要な鍵を握っている。

核医学は、情報が元々数値化されていることから、他の画像診断に比べて定量解析の面では先駆的な貢献を果たしてきた。トレーサの臓器分布の評価、臓器の輪郭抽出、臓器の動態機能評価を目的として開発された画像解析技術は、現在では他の画像診断の分野にも及んでいる。このような利点の一方で、核医学が抱える大きな問題点として、以下の三点が重要である。①CTやMRIに比べて劣る空間分解能を如何に向上させるか、②心エコー図に比べて劣る時間分解能を如何に向上させるか、③異常部が陽性集積として描出される場合如何にその部位を特定するか、である。近年、これらの問題に対して、SPECT/CT装置やD-SPECTなどの新しい技術革新が成果をもたらすものと期待されている。

心臓核医学の臨床では、冠動脈疾患と心不全の診断が重要なテーマである。本シンポジウムでは、上記の画像解析技術の進歩を、これらの診断目標に沿って解説するとともに、著者らの新しい画像解析法の開発について紹介する。冠動脈疾患の分野では、「冠動脈造影像と心筋血流SPECT像との三次元的融合表示法の開発」である。当初我々は、二次元画像であるCAGとSPECTと融合表示法を開発し、一定の成果を収めることができた。そして、最近では、MSCTによる冠動脈CT造影の導入によって、冠動脈造影像と心筋血流SPECTを三次元的に融合させ回転表示させる方法や、心筋血流SPECTのpolar map表示に冠動脈の走行を重ね合わせる方法にアプローチしている。心不全の分野では、心臓再同期療法(CRT)への応用を目的とした「心電図同期心筋血流SPECTによる左室収縮協調不全の検出法の開発」である。一心周期内の心筋収縮・弛緩(壁厚の増加・減少)に伴う心筋カウントの変化を左室局所で計測し、そのフーリエ曲線近似から算出した左室局所の収縮時間(TES)の分散係数に基づいて左室収縮協調不全を検出する方法を開発した。これらの二つの内容は、臨床のニーズに最近の技術革新が効果的に応用された好例である。

《心臓核医学ジョイントシンポジウム》

2. 心筋血流検査Up Date

門 前 一

(大津赤十字病院 放射線科部)

昨今、医療、心臓核医学を取り巻く環境は前途揚々とは言い難いと思います。DPCなどの国の施策に翻弄され、検査数が右肩上がりの時代は終焉を迎えています。しかし、心臓核医学検査は無くとも良い検査なのでしょうか？多くのエビデンスを持ち、患者にとって有用な検査であることは疑う余地もありません。私たちに出来ること、すべきことは何か？多くの課題に慎重に確実に取り組んで行く必要があります。

核医学関連学会などでは機器間の特性や各施設間の処理方法の違いなどに着目し、画像撮像、処理方法の標準化を推し進め、試行錯誤されていますが一筋縄でいかないのが現状です。RIの画像はアーチファクトや目的外集積との戦い、処理方法によって大きく診断に寄与する点が興味深い反面、その煩雑な処理、奥の深い画像を敬遠する医師、技師が散見されます。

近年、汎用性のある工夫によって心臓核医学の検査画像が向上し、診断能に貢献するなどの報告があります。特にテクネシウム製剤を使用する検

査では、肝臓や胆嚢そして腸管などへのRI高集積が、その画像に大きく影響を及ぼすケースがあります。また、胃への逆流したRIが心臓壁に密着し処理が出来ない場合もあります。それらを改善する汎用的な方法として、サンドイッチをTc-MPI検査前に食す、または検査前に飲水するなど、どの施設でも容易に取り組むことが可能なことが注目されています。当院でも以前はタリウムを使ってstress-restMPIを施行しておりましたが、検査時間が長いこと、そして体格が大きな患者が増えてきたことなどを理由にテクネシウム製剤での検査に変更しました。しかし、テクネシウムを使っているMPIは施工当初は戸惑いの連続でした。当院では患者体位や炭酸水などを使って肝臓、腸管からのアーチファクトを軽減する手法に取り組み、現在では1300例以上を行いました。その経緯、失敗談、rest-stress一時間法までの工夫など、最良の画像を提供する裏舞台について、また良い画像を得るための汎用性のある様々な工夫について話題提供致します。

《心臓核医学ジョイントシンポジウム》

3. 心筋血流SPECTによるリスクの層別化とピットフォール

松本直也

(駿河台日本大学病院 循環器科)

心筋SPECTは冠動脈疾患の予後に関して最もエビデンス豊富な検査であり、心筋負荷血流SPECTを用いると容易に梗塞心筋量や負荷によって招来された虚血心筋量を定量することができる。マルチスライスCT (MSCT) やMRIでもこれらを定量することは不可能ではないが、各社のソフトウェアやシーケンスの違いによってSPECTのように簡便ではない。これまでの研究によってSPECTの肉眼的半定量から得られる負荷後の心筋の状態を示す指標である Summed stress score (SSS) や虚血心筋量 (Summed difference score : SDS)、心電図同期法から得られる心駆出率 (EF) などによって患者の心イベント (心筋梗塞症、不安定狭心症、心臓死など) の起こる確率をおおよそ分類すること (すなわちリスクの層別化) ができる。また虚血が左室心筋の10%を越える時、冠血行再建術のメリットが生まれるため虚血心筋量の定量は重要である。

近年 Cedars-Sinai から Total perfusion deficit (TPD) という概念が提唱された。TPDは血流欠損の範囲と重症度をピクセルごとに計算し合計する。TPDは肉眼的半定量法と同等またはより優

れた心筋血流の指標である。

一方、SPECTにおける心筋血流 (梗塞、虚血など) の定量には問題点も存在する。冠動脈疾患で予後が悪いことが認められている左前下行枝主幹部 (LMT) 病変における血流欠損の過小評価の問題と、冠動脈三枝病変におけるトレーサー集積のバランスリダクションの問題である。これらの冠動脈病変の際には負荷後に検出された左心室の一過性拡大 (TID) に注目するべきである。明らかなTID異常の際には問題はないが、equivocal TIDの場合には直ちに冠動脈造影を施行するわけにはいかず診断に難渋する場合もある。筆者の施設ではこのような場合、冠動脈MRAを用いている。1.5T MRIを用いて非呼吸停止下で3Dの冠動脈の描出が可能である。Cardiac MRIの解像度はMSCTに及ばないがLMT病変の否定には十分な解像度である。またMRA撮影にはガドリニウムも不要で完全非侵襲検査で比較的安価であることが最大のメリットである。

SPECTだけで完全な診断と患者マネージメントが行えない時には、他のモダリティの融合診断を考えるべきである。

《心臓核医学ジョイントシンポジウム》

4. 適切な負荷の実践と画像の解釈

笠井 督 雄

(東京慈恵会医科大学附属青戸病院 循環器内科)

近年日本では心臓核医学検査件数が減少傾向にあり、興味を持ってこの分野に携わろうとする若手医師も減少気味である。しかし米国では依然として冠動脈造影の約6倍に相当する年間700万件程行われている。では日米の違いは何か？まず米国では心臓核医学検査が多くの医師から信頼され市民権を得ていることが挙げられる。その最大の理由は結果が安定していることであろう。米国には imaging guidelines があり、機器の保守点検法に始まり、各種プロトコルの実施法、各種負荷法の適応と禁忌、適切な負荷とその終了点、撮像法と再構成法および画像化、検査終了の適否の判断や画像の解釈と報告書の作成法まで詳しく解説されている。さらに施設認定や専門医認定制度が充実しており、読影結果は専門医の間では驚くほど一致する。全米どこでも均質な画像が適切な検査法の元に得られるため心臓核医学検査は信頼される検査となっている。さらに保険制度の違いも大きい。米国では managed care 導入以降、エビデンスの乏しい、もしくはガイドラインで推奨されていない検査・治療は保険会社の判断で診療報酬が支払われない場合がある。診断精度や予後判定において豊富なエビデンスがあり、ガイドライ

ンで推奨されている“虚血の証明”ができる核医学検査は冠動脈造影や再灌流療法のゲートキーパーとして有効に活用されているのである。

一方日本ではどうであろうか。画質が劣悪な施設がある一方、負荷不十分で得た画像と十分な負荷がかかった画像を同じ土俵で解釈していたりすることも珍しくない。また、左脚ブロックへの運動負荷の様に負荷が不適切であることに気づかないまま、出来上がった画像のみで解釈されていることも少なくない。抗狭心症薬の取り扱いも問題である。虚血を診断するためには中止し、内服薬の効果判定には中止せずに検査するべきであるが、この点が問題にされないまま検査が行われたりしている。アデノシン負荷ではテオフィリン製剤やカフェインの摂取はアデノシンに拮抗するため避けるべきであるが、この確認がおろそかになっていることも珍しくない。この様な状況のため、負荷が不十分、不適切な検査により診断精度が悪化し、信頼されない検査となってしまっている場合も見受けられる。

本講演では症例に応じた適切な負荷法の選択や、不適切な負荷での誤った解釈などを例示して解説する予定である。

《教育講演1》

エビデンスに基づく脳神経核医学検査ガイドライン

桑原 康雄

(福岡大学病院 放射線部第二)

日本核医学会は2008年に「核医学診療ガイドライン：専門家の提言」を発刊したが、日本脳神経核医学研究会はその中の「中枢神経」の章を担当し、診療ガイドラインを作成した。これと並行して日本脳神経核医学研究会では「エビデンスに基づくガイドライン」の作成を進めてきたが、今回、脳核医学が重要な役割を果たしていると考えられる脳血管障害(担当：橋川一雄(代表)、岡沢秀彦、小笠原邦昭、奥直彦、下瀬川恵久、中川原譲二、林田孝平)、認知症(石井一成(代表)、伊藤健吾、桑原康雄)、てんかん(松田博史)の3疾患について、全体で9つのリサーチクエスチョンという形でガイドラインを作成することができた。

脳血管障害では、1) 脳核医学検査は急性期脳梗塞の予後予測や治療法決定に有効か?、2) 脳

核医学検査は慢性期脳主幹動脈閉塞性疾患の予後予測に有効か?、3) 脳血流SPECTは頸動脈内膜剥離術(CEA)や頸動脈ステント留置術(CAS)の予後予測に有用か?、4) 脳血流SPECT、PET検査はもやもや病の病態診断、重症度評価に有用か?の4つのテーマについて作成した。認知症では、1) 脳血流SPECTは早期アルツハイマー病の診断に有用か?、2) FDG-PETは早期アルツハイマー病の診断に有用か?の2つ、てんかんでは、1) 脳血流SPECTはてんかん焦点の検出に有用か?、2) 中枢性ベンゾジアゼピンSPECTはてんかん焦点の検出に有用か?、3) FDG-PETはてんかん焦点の検出に有用か?の3つについて作成した。

この教育講演では、これらの概要について紹介する。

《教育講演2》

心不全の診断・治療における心臓核医学の活用法

石田良雄

(国立循環器病センター 核医学検査部)

心臓病の臨床では、重症心不全の対策が急務であり、新しい治療技術の開発・導入とその評価が重要な研究課題である。薬物療法では、神経体液性因子（交感神経系、レニン・アンジオテンシン系、エンドセリン系ほか）の抑制、心室リモデリング（心筋線維化の進行）の抑制を目標として、beta遮断薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、抗アルドステロン薬の開発・導入が進んでいる。非薬物療法としては、左室 dyssynchrony に対する両心室ペースング（心拍再同期療法）、左心室形成術（容積縮小術）、補助人工心臓（VAS）治療、心臓移植などが導入され、難治症例への適用が進んでいる。また、心不全治療の最前線には、まだ緒についたばかりであるが、血管新生・心筋再生を目的とした再生医療がある。現在も開発途上にあるこれらの心不全治療の分野では、治療効果の的確な評価がその進歩の鍵を握っている。

従来からの心行動態の計測を主体とした臨床検査法では、これらの多彩な治療法に対して、十分に満足できる貢献が得られない。その認識のもとで、それぞれの治療法の特徴に沿った新しい診

断技術の開発が強く求められるようになった。SPECT/PET技術に対しては、心筋血流ならびに心筋生化学などの病態因子をターゲットとする新しい診断法に大きな期待がある。そこで、本シンポジウムでは、以下の5項目について、我々の取り組みを中心に、その現況と将来を展望する。

①心臓への交感神経ドライブを定量評価するための「I-123 MIBG心臓クリアランス解析」と、その心不全薬物治療への応用の実際

②左室の不均等性収縮（dyssynchrony）を定量評価するための「心電図同期心筋血流SPECTによる局所的心時相解析」と、その心拍再同期療法（CRT）への応用の実際

③冠血管内皮機能障害を評価するための「¹³N-ammonia PETによる心筋血流予備能の計測」と、スタチン治療への応用の可能性

④心筋エネルギー代謝異常を評価するための「心筋代謝PETイメージング技術」と、代謝治療への応用の可能性

⑤移植細胞の転帰をインビボ観察するため「分子イメージング技術」と、心筋再生医療への応用の可能性

《教育講演3》

FDG PET-CTによる悪性腫瘍診断

巽 光 朗

(大阪大学医学部附属病院 放射線部)

2004年に保険診療が開始されて以降、F-18 FDGを用いたPET-CTは我が国でも急速に普及し、今やがん診療において欠かすことのできない検査となりつつある。

病変の良・悪性の鑑別においては、従来のPETではFDG集積の程度に判断を頼らざるを得なかったが、PET-CTではCTでの形状を考慮しながら診断することが可能となった。病期判定においても、CTの位置および形態情報が診断能の向上に大いに役立っている。

化学療法や放射線療法後の治療効果判定、あるいは再発診断においては、病変部やその近傍の形態に生じている変化を認識しながら、活動性部分を評価できることがPET-CTの大きな利点である。また、これらの診断の際に、予期せぬ転移や別の悪性病変を高い確信度を持って検出することができるのもPET-CTの魅力である。

本講演では、症例呈示とともに、現時点で論文として報告されている様々な結果を解説する。

《教育講演4》

腫瘍シンチグラフィにおけるSPECT/CT画像の有用性

久 慈 一 英

(埼玉医科大学国際医療センター 核医学科)

SPECT/CT検査は、従来の診断用SPECT用放射性医薬品を生かして、CTによる解剖学的情報を加えることにより、確信度の高い診断を可能にする新しい診断装置である。

腫瘍分野においては、従来から、 ^{99m}Tc -MDP、 ^{99m}Tc -HMDP、 ^{67}Ga -citrate、 $^{201}\text{TlCl}$ などが用いられてきた。最近では、 ^{18}F -FDG PET検査の普及に目を奪われがちだが、SPECT/CTには従来のSPECT以上の臨床上優れた利点がある。SPECT/CTに変わることによって集積部位が明らかになり、診断の情報量と正確度が向上する。骨シンチグラフィでは、骨のCT情報量が多いのでSPECT/CTにて骨転移の診断が確定出来る場合が多い。また、見逃しやすい溶骨性転移病変も検出可能である。 ^{67}Ga シンチグラフィでは、FDG-PET/CTに類似した情報を得ることが出来る。さらに、CTから腫瘍病変を確認することも出来る。特に、生理的集積の判断ができることが大きい。FDG-PET検査では保健適応外の腫瘍や炎症病変では有用である。また、甲状腺癌の ^{131}I 、副腎腫瘍の ^{131}I -MIBG、 ^{131}I -アドステロールなど内分泌系や交感神経系腫瘍の腫瘍診断では、集積位置が明確になるので診断正確度が向上する。異所性の機能性腫瘍でも部

位同定に威力を発揮する。 ^{131}I や ^{131}I -MIBG治療前の病変集積の有無による適応評価の際にも有用と考えられる。新しい利用法としては、センチネルリンパ節生検の際の生検リンパ節の位置同定が容易になっている。今後は、 ^{90}Y 標識抗CD20抗体(ゼヴァリン)治療の際の ^{111}In 標識抗CD20抗体画像などでの応用が期待される。SPECT/CTにおける利点は、解剖学的情報の付加の他に、減弱補正による定量性の向上があげられる。従来からの多くの放射性医薬品がそのまま利用できる点も長所である。加えて、これまでSPECT検査を行ってきた数多くの施設でも、更新の際にわずかな追加工事のみで新しくSPECT/CTを導入可能である。短所としては、撮影時間の延長、作成画像種類の増加、放射線被曝の増加と画像数の増加に伴う読影労力の増大がある。CTの線量はできるだけ低くし、不要なCTは撮らないようにすることが肝要である。また、読影環境としては、PET/CT同様の読影端末におけるフィルムレス読影が必要となる。新しくSPECT/CTを導入すると、検査精度が上がり、検査の依頼も増加することが期待できる。腫瘍SPECT/CTの有用性を認識して頂けるように実際の症例を示して解説する。

《教育講演5》

アミロイドイメージング剤の基礎

小野 正博

(京都大学大学院薬学研究科)

PET/SPECTを用いた分子イメージング技術による診断が期待される疾病のひとつにアルツハイマー病(AD)があり、ADの原因物質であるアミロイド β 蛋白(A β)を体外から画像化する、いわゆる「アミロイドイメージング」と呼ばれる分子イメージング技術が注目されている。

ADの特徴的病理学的変化として、脳内における老人斑の沈着と神経原線維変化の出現が知られている。前者の主構成成分は β シート構造をとったA β であり、後者は過剰リン酸化されたタウ蛋白である。ADの確定診断は、患者死後脳におけるこれら病理学的変化の確認に委ねられている。特にA β の蓄積は、AD発症の最も初期段階より始まることから、脳内におけるA β の早期検出は、ADの早期診断につながると考えられる。こうした背景をもとに、現在、脳内に蓄積した老人斑アミロイドを体外より鋭敏に画像化できるアミロイドイメージングプローブの開発研究が活発に行われている。

脳内に蓄積した老人斑アミロイドを体外より画像化するためには、生体内に投与されたプローブが血液脳関門を透過し、脳組織内へ移行することが必須である。アミロイドイメージングプローブ

の血液脳関門の透過性には、分子サイズ、脂溶性、分子量、電荷など多くのファクターが関与しており、一般的には、電氣的に中性、適度な脂溶性(分配係数log Pが1~3)、分子量が650 Da以下の低分子化合物が適している。次に、脳へ移行したアミロイドイメージングプローブは、老人斑アミロイドへ選択的に結合する必要がある。A β との結合性に関しては、A β との結合解離定数(K_d)が20 nM以下を示す化合物であれば、アミロイドイメージングに応用可能であると考えられている。さらに、老人斑アミロイドの画像精度を向上させるためには、脳内移行後、老人斑アミロイドに選択的に結合するとともに、正常脳部位から血液中に可能な限り速やかに消失する必要がある。これらの条件を同時に満たすプローブが脳内アミロイドイメージングに理想的であり、現在までに、多くのアミロイドイメージングプローブが報告されてきた。

本講演では、ADの診断を目的とする脳内アミロイドの分子イメージング技術の基礎について、アミロイドイメージングプローブの開発状況とともに、薬剤開発の視点から概説を行いたい。

《教育講演6》

半導体検出器PETの開発と応用

志賀 哲

(北海道大学大学院医学研究科病態情報学 核医学分野)

半導体検出器は、従来のPET装置に用いられてきたシンチレーション検出器に比べ、エネルギー分解能が高く、また微細化も比較的容易である。これらの特徴は体内での吸収・散乱効果の改善および検出位置の精度の向上に対して効果を発揮するものと期待される。

我々はまず、深さ方向に3段実装したDOI (Depth of Interaction) 構造を持つ二次元半導体PET装置プロトタイプ機を作製し、その基本特性を評価した。これにより、プロトタイプ装置は、エネルギー分解能が5.4% (FWHM)、空間分解能2.6 mm (視野中心) とPET装置として有望な特性をもつことが分かった。また、腫瘍を移植したラットのFDG画像と摘出した腫瘍を比較し、妥当な結果が得られていることが確認できた。

プロトタイプ装置の結果を踏まえ、頭部専用3D PET装置を開発した。三次元化にあたり、高集積化と消費電力の低減等のASICの改良、基板への両面実装技術等の検出器の高密度実装技術の

開発、時間分解能補正技術等が必要であった。基本性能評価では空間分解能が2.3mm (Transaxial 1cm)、エネルギー分解能が4.1% (511keV) とともにすぐれた結果を示した。しかしながら、シンチレータを使用した従来型PETと比較し相対的に感度は低かった。この欠点を補うため再構成法を改良した。改良した再構成を用いた健常ボランティアのFDG画像は皮質・白質コントラストが上昇すると共に高分解能でノイズの少ない画像が得られた。また、患者データでは部分てんかん患者のFDG画像において病変部のコントラストが上昇、上咽頭癌の患者のFDG画像において腫瘍内部の不均一分布が従来装置に比べより明瞭に認められる等の良好な結果が得られた。

半導体検出器を用いたPET装置の開発は、二次元専用プロトタイプ機によるコンセプトの確認に始まり着実に進歩を遂げ、現在では、三次元装置として実用の域に到達しようとしていると考えられる。

《教育講演7》

センチネルリンパ節シンチグラフィの基礎と臨床

白石 慎也

(熊本大学大学院医学薬学研究部 放射線診断学)

センチネルリンパ節生検による領域リンパ節郭清の省略や正確なリンパ節転移診断は、乳癌、悪性黒色腫を中心に本邦においても広く普及し、標準的な方法として確立されつつある。また、頭頸部癌、消化器癌、婦人科癌、前立腺癌等、幅広い疾患へ応用も期待されている。特に、乳癌においては、近年の画像診断精度の向上に伴う早期乳癌患者の発見数が上昇しており、早期乳癌患者の治療方針決定を行う上でのセンチネルリンパ節生検は必須となる時代を迎えるであろう。センチネルリンパ節の同定には、色素法、アイソトープによるセンチネルリンパシンチグラフィ、ガンマプローブ法の3つがあり、これらは相補的關係にあり、すべてを組み合わせた場合に最も信頼性の高い正確な検査となりうる。このうち、我々放射線(核医学)診断医に課せられた役割はセンチネルリンパシンチグラフィの精度の向上と標準化ということになる。しかしながら、トレーサーの種類、投

与法(部位、量)、撮像時間、撮像法、ガンマカメラ等、各施設における検査方法はさまざまであり、精度にもばらつきがある。いずれの方法でも比較的良好な成績が得られているのは幸いであるが、今後はセンチネルリンパシンチグラフィの正確な知識の普及と標準的な方法や客観的事実(evidence)の確立が本邦における課題と思われる。

本講演では、

- 1) センチネルリンパ節理論
 - 2) センチネルリンパ節生検の妥当性と問題点
 - 3) センチネルリンパ節の組織学的転移診断法
 - 4) センチネルリンパシンチグラフィの実際(basic法～SPECT/CT融合画像診断まで)
 - 5) センチネルリンパシンチグラフィの応用
- について乳癌を中心に他領域の癌も含めて概説することで、知識を整理し、適切なセンチネルリンパシンチグラフィの方法を検討し、さらに今後の展望についても考察する。

《教育講演8》

小児核医学画像読影のポイント

内山 眞 幸

(東京慈恵医科大学 放射線医学)

全ての画像診断共通の課題に“読み落とさない、読み過ぎない”がある。見落としをなくする努力は必要であるが、偽陽性所見を出さない努力は同様に、否むしろさらに必要である。ありもしない疾患のために手術室に送り込むことはあってはならないと、古くから教育されてきた。機能を可視化できる核医学検査の読影は、画像に見えているもの、さらに描出されないために考えなくてはならないものを探る、機能を理解し診断に結びつける、1画像で全身を見渡せるが故の発見などの醍醐味がある。小児画像は、成長発達、発生、成人と異なる疾患群を考える必要があり、興味深い領域である。このようなことを踏まえ、小児核医学画像読影での注意点、核医学ならではの非侵襲的検査をみていくのが、今回の目的である。

まず、骨シンチグラフィを挙げる。読影では、成長が年齢相応であるか、特に成長線の見えは重要である。腫瘍が浸潤していないにも関わらず、成長線の描出が不明瞭になる要因にステロイド投与がある。これを知らないと、悪性リンパ腫など突然骨浸潤ありと、レポートすることになる。小児固形腫瘍で最も多い神経芽腫において、骨転移

の有無を問題とする骨シンチグラフィ読影には注意が必要である。1歳児、2歳児と正常像をよく理解していないと、広範な骨皮質転移を却って見落とすことになる。小児領域でよく遭遇する疾患にランゲルハンス組織球症があるが、多中心性に出現する場合のある本疾患は、病巣部位により所見が異なるという興味深い点がある。ペルテス病も小児期に重要な疾患であり、早期に発見しなくては後の生活の質に大いに関わり、撮影体位が問題となる疾患である。このように比較的よく遭遇する疾患を中心に撮影・読影の注意点をみていきたい。

また、核医学ならではの便利な検査がある。ミルクスキャン、V-Pシヤントシンチグラフィ、肺吸入エロソール検査などはごくわずかな被曝で、負荷を加えずに病態を把握できる検査があることを再認識したい。既に確立したツールであるに関わらず、施行されている医療機関が少ない検査の再普及は重要である。核医学診断の面白さは容易に病態を把握できる検査にあり、核医学専門医であるがゆえの読影を心がけていきたい。

《教育講演9》

内照射療法の基礎と臨床

細野 眞

(近畿大学 高度先端総合医療センター)

非密封放射性核種による悪性腫瘍の内照射療法(「RI内用療法」「核医学治療」と呼ばれることもある)として、分化型甲状腺癌に対する ^{131}I 、悪性褐色細胞腫に対する ^{131}I -MIBGが従来から用いられてきた。最近、新しい内照射療法として2007年にストロンチウム-89(^{89}Sr 、メタストロン)、2008年にイットリウム-90(^{90}Y)-イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン)が国内導入され、いずれも治療病室への入院が不要であるため、多くの施設での実施が可能である。

固形癌の骨転移の疼痛緩和療法剤である ^{89}Sr は国内導入されてから急速に普及している。概ね70-80%の有効率とされ、疼痛緩和は通常投与1-4週間で発現し、3-6ヶ月持続する。どのような症例において効果が期待できるか、あるいは、骨髄抑制の副作用が強く現れるかについてさらに検討が必要であるが、現時点では、転移巣が数個に留まる比較的早期の症例においてより疼痛緩和効果があり、びまん性の転移では体内放射能残留が大きくなって骨髄抑制がより顕著に表れると考えられる。海外では難治性の前立腺癌骨転移に対して化学療法と組み合わせる抗腫瘍効果を狙った臨床

研究が進んでいる。

ゼヴァリンは「再発または難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫」を適応とした放射免疫療法剤であり、患者、血液内科医、核医学医から導入が熱望されていた。 ^{90}Y は、半減期64時間、最大エネルギー2.28 MeVの β 線を放出し、組織内の平均飛程は5.3 mmであり、 γ 線は放出しない。 β 線のエネルギーが比較的高いため、腫瘍細胞に結合した ^{90}Y -ゼヴァリンから放出される β 線が広い範囲に到達でき、血流やCD20発現が少ない腫瘍組織にも照射することができる。これは「クロスファイヤー効果」と呼ばれている。使用してみて期待通りの抗腫瘍効果が確認され、骨髄抑制の副作用も想定範囲であって安全に実施できる療法であることが実感されてきた。患者の精神的肉体的負担も従来の化学療法に比べて軽い。海外では、早期に寛解導入や地固め療法として使った方が、進行してから使うよりも効果が大きいことが示されつつある。将来は標準治療に加わってリンパ腫の治療戦略を一新する潜在力を備えた抗腫瘍薬であり、核医学の立場からも取り組む意義が大きい。

《ワーキンググループ報告》

最終報告 心筋SPECT標準 (JSNM2007) の作成と臨床的検証

中嶋 憲一(金沢大)、汲田 伸一郎(日医大)、石田 良雄(国循セ)、百瀬 満(東女医大)、橋本 順(慶応大)、吉永 恵一郎(北海道大)、河野 匡哉(金沢循環器病院)、松本 直也(駿河台日大)、山科 昌平(東邦大・大森)、丸野 廣大(虎の門)、松尾 信郎、滝 淳一、奥田 光一(事務局、金沢大)

本ワーキンググループの目的は、(1) 心筋SPECTにおける日本人の標準データベース(JSNM2007版標準)を、心筋血流(201Tl, ^{99m}Tc-MIBI/tetrofosmin)、123I-BMIPPおよび123I-MIBGイメージングに関連して作成すること、(2) データベースを各種の心筋ソフトウェアに組み込むこと、(3) 各データベースの特徴抽出を行うこと、(4) 本データベースを用いた場合の有用性を臨床例において検討することである。各項目の結果については、以下の原著論文および国内外の学会で報告してきたので、以下にその成果の要点を記載する。

学術雑誌におけるワーキンググループの成果公表
1. 心筋血流SPECTに関するJSNM2007標準データベースを公開した。

Nakajima K, Kumita S, Ishida Y, et al. Creation and characterization of Japanese standards for myocardial perfusion SPECT: Database from Japanese Society of Nuclear Medicine working group activity *Ann Nucl Med* 2007; 21:505-511

2. 心筋 gated SPECTの壁運動に関する日本人の特徴を解析した。

Akhter N, Nakajima K, Okuda K, et al. Regional wall thickening in gated myocardial perfusion SPECT in a Japanese population: Effect of sex, radiotracer, rotation angles and frame rates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1608-15

3. JSNMデータベースを米国のデータベース(Cedars Sinai Medical Center)と比較検討し有意差を認めた。

Nakajima K, Okuda K, Kawano M, et al. The importance of population-specific normal database for quantification of myocardial ischemia: Comparison between Japanese 360 and 180-degree databases and a US database. *J Nucl Cardiol* 2009;16:422-430

4. MIBG定量の標準化のための基礎的評価を行った。
Nakajima K, Matsubara K, Ishikawa T, et al. Correction of iodine-123-labeled meta-iodobenzylguanidine uptake with multi-window methods for standardization of the heart-to-mediastinum ratio. *J Nucl Cardiol* 2007;14:843-51

5. MIBGの心筋/縦隔比の補正をWGデータベースに適用した。
Matsuo S, Nakajima K, Okuda K, et al. Standardization of the heart-to-mediastinum ratio of iodine-123-labeled-meta-iodobenzylguanidine uptake using dual energy window method: Feasibility of correction from different camera-collimator combinations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:560-566

6. MIBG、BMIPPの日本人標準パターンを作成し公開した。

Matsuo S, Nakajima K, Yamashina S, et al. Characterization of Japanese standards for myocardial sympathetic and metabolic imaging in comparison with perfusion imaging. *Ann Nucl Med* 2009 (in press)

7. 心筋血流データベースを各施設の臨床例に適用した場合の精度を検討した。

国内の5施設で冠動脈疾患の診断精度を検討したところ、感度0.77、特異度0.72、診断精度0.75であった(執筆中)。

国際学会におけるワーキンググループ研究の演題発表

1. 日本人と米国人のデータベースを比較 Society of Nuclear Medicine, New Orleans, 2008.6.14-18

2. 心筋標準WGの成果を元に日本人データベースの全体的特徴解析 International Conference of Nuclear Cardiology, Barcelona, Spain, 2009.5.10-13

《ワーキンググループ報告》

中間報告

1. 慢性肺血栓塞栓症診断における肺血流SPECTと胸部CTAの
対比検討—他施設共同研究

小須田 茂(防衛医大)、井上 敦夫(大阪大学)、内山 眞幸(慈恵医大)、
大野 良治(神戸大学)、川本 雅美(ゆうあいクリニック)、小森 剛(北摂総合病院)、
菅 一能(セントヒル病院)、富永 滋(順天堂浦安病院)、富山 憲幸(大阪大学)、
畑澤 順(大阪大学)、福本 光孝(高知大学)、堀川 歩(横浜南共済病院)、
本田 憲業(埼玉医大総合医療センター)

本ワーキンググループの課題に課題「急性肺血栓塞栓症から慢性肺血栓塞栓症もしくは慢性血栓塞栓性肺高血圧症への移行頻度の解析」を追加して検討を加えた。

多施設の後向き研究であり、以下の条件を満たす症例を集積し、解析した。

- 1) 過去11年と3か月間(平成10年1月1日～平成21年3月)、呼吸困難、胸痛などの主訴があり、急性肺血栓塞栓症の臨床診断で2回以上肺血流シンチグラフィを行った症例(Planar像のみ可)。
- 2) 肺血流シンチグラフィの2回目検査時期は問わない(6か月以内可)。初回は肺血流シンチグラフィとMDCT(4列以上)を3日以内に施行してあること(2回目以降の追跡検査でMDCT未施行も可)。
- 3) 初回診断慢性肺血栓塞栓症例で2回以上肺血流シンチグラフィを行った慢性肺血栓塞栓症例も含める(いずれかの時点でMDCTを1回以上施行)。
- 4) 慢性肺血栓塞栓症を疑い、肺血流シンチグラフィが異常、MDCTが正常であっても、他の疾患

が否定できる場合は慢性肺血栓塞栓症例として含める。

- 5) 血流シンチグラフィでの欠損区域数を Defect score として記載する。最大で16点で、亜区域欠損、集積低下は0.5として加算する。CTPAでの肺動脈区域枝閉塞所見を1点として加算する。

中間報告で、SPECTとCTPAをほぼ同時期に施行できた14検査では、SPECTでのDefect score 3.0～10.5(平均; 6.25)であったのに対し、CTPAでのDefect scoreは0.0～2.0(平均; 0.286)であった。初回急性期のSPECT検査と比較して改善、不変、悪化は35例中、それぞれ24、4、5例で、改善・悪化の繰り返しは2例であった。欠損像が完全に消失した症例は5例(14%、5/35)のみであった。改善が見られなかった症例は11例であった(31.4%、11/35)。SPECTでのDefect score 5点以上の症例では、心エコー、心カテで右室拡大、右室負荷が確認され、慢性血栓塞栓性肺高血圧症が示唆された。

結論として、肺血流SPECTは慢性肺血栓塞栓症の診断においてCTPAよりも優れている。

《ワーキンググループ報告》

中間報告

2. 「Gamut of FDG-PET」の作成

御前 隆(天理よろづ相談所病院)、石津 浩一(京都大学)、石守 崇好(倉敷中央病院)、
工藤 崇(福井大学)、中本 裕士(京都大学)、東 達也(滋賀県立成人病センター)、
細野 眞(近畿大学)

近年FDG-PETが癌の画像診断法として急速に普及しつつある。治療前の病期判定や治療後の再発・転移検索などに活躍し、私費による癌検診の手段の一つとしても利用されている。しかし癌組織のみが特異的に描出されるわけではなく、良性腫瘍、活動性炎症、外傷などにも時に強い集積が見られることが知られている。さらに、病変と紛らわしい生理的集積も全身のいろいろな部位に起こりうる。得られた画像の中に見える集積亢進箇所にも病的な意味があるのかないか、たとえ有意であるとしてもどのような疾患を疑うべきか、診断の際に迷うことも少なくない。そこで、異常集積を示しやすい疾患や病態を部位別・臓器別に列挙したリスト(gamut)があれば役立つのではないかと考えて作成を試みた。なお、FDG-PETは悪性腫瘍のほか、脳や心筋の機能画像としての役割もあるが、時間と労力の制約から初版ではこれら二臓器に関しては代表的疾患について記載するに留まった。

リストの体裁はまず体の部位と臓器により章分けし、さらに出現頻度により細分類して列記した。複数の臓器組織に発生しうる疾患については総論の章に入れるか、重複を厭わずそれぞれの臓器の箇所に記載した。臓器によっては偽陰性になりや

すい癌についても項目を設けて記載した。見出し語(疾患名)は可能な限り日本語とした。文献は初版からすべての見出し語につける無理はせず、経験的に集積が明らかな疾患については裏づけとなる論文が探せなかったものもリストに掲載している。

このGamutの特徴のひとつとして、使用者からのフィードバックをもとに常時進化することを目指している点が挙げられる。発案時点ではインターネット上の仮想百科事典ウィキペディアがモデルとして念頭にあった。出発点としてワーキンググループのメンバーが知恵を出し合って見出し語約1000個程度のいわゆるβ版を構築しており、旭川で行なわれる核医学会学術総会までにはインターネット上に公開予定である。その後は電子掲示板ないし談話室のような方策を用いて、核医学会会員からの声を広く・迅速に・かつ安価に集め、ワーキンググループ内で採択の同意が得られたものは採用してリストを順次改訂して行く。公開後は是非このβ版に目を通して頂き、リストの使い勝手の良し悪し・掲載項目の追加や修正の提案・適切な文献の紹介など、建設的なご意見をどしどし寄せて頂きたい。

《ワーキンググループ報告》

中間報告

3. α 線を用いたがんの最小侵襲治療法のあり方について
(Guide to Minimally Invasive Therapy with Alpha-Particles for Cancer)

井上 登美夫(横浜市立大学)、渡邊 直行(放射線医学総合研究所)、絹谷 清剛(金沢大学)、
並木 宣雄(日本メジフィジックス)、梅田 泉(国立がんセンター東病院)、
油野 民雄(旭川医科大学)、細野 眞(近畿大学)、荒野 泰(千葉大学)、
鷺山 幸信(金沢大学)、藤村 洋子(日本メジフィジックス)

我が国のR I内用療法は長い間甲状腺癌と甲状腺機能亢進症を対象としたI - 131治療のみが診療報酬請求の行えるR I内用療法であったが、近年、ストロンチウムやゼバリンなどのR I内用療法の治療薬が薬事承認され、核医学の目指すひとつの将来像としてR I内用療法に関する関心が高まってきている。その中で、本WGは我が国では行われていない α 線核種を用いたR I内用療法について、国際的な動向を調査するとともに我が国で開始する場合の課題を検討している。

第1回の会合は放射線医学総合研究所で行われ、

委員間での情報交換を行った。委員会では

“内容療法の基本的な考え方、歴史、そして将来について”

“ α 線放出核種の核医学での使用経験について”

“ α 線治療薬に関わる法令-気になる法規について”の課題で話題提供され、議論を行った。

今回、 α 線放出核種の生物学的効果とその治療に係る意義、国際的動向、放射線防護の考え方、そして α 線放出核種治療の導入の課題などを中心に報告する。