

《研究速報》

18F-フロロフェニルアラニンによる脳腫瘍の診断

宍戸 文男* 村上松太郎* 三浦 修一* 高橋 和弘*
 犬上 篤* 戸村 則昭* 日向野修一* 藤田 英明*
 菅野 巍* 佐々木 広* 飯田 秀博* 峯浦 一喜**
 上村 和夫*

要旨 18F-フロロフェニルアラニン(18F-Phe)を合成し、腫瘍組織での挙動と脳腫瘍診断の有用性について、ポジトロン CT (PET)による動態計測を行い、11C-メチオニン(11C-Met)と比較検討した。3コンパートメントモデルを仮定し、dynamic scan、経時的動脈血漿の放射活性から、速度定数である、 k_1 、 k_2 、 k_3 を求めた。脳腫瘍組織では18F-Pheでの k 値は11C-Metと比較して k_1 、 k_2 は同程度であったが、 k_3 は著しい低値でほぼ0に近い値を示した。一方、一定時間後の大脳皮質に対する脳腫瘍組織の比をみると18F-Pheが1.68、11C-Metが1.75と両者とも高く、画像上でも脳腫瘍が陽性に描画された。これらのことから18F-Pheはアミノ酸のトランスポートを評価するトレーサであり、11C-Metとは挙動を異にするが、脳腫瘍の位置の検出やその範囲の同定などの診断には11C-Metと同様、非常に有用と考えられた。

I. はじめに

11C-バリン、11C-メチオニンなどの自然界に存在するアミノ酸をポジトロン放射核種で標識したトレーサとともに、11C-ACPC、11C-ACBC、11C-AIBなどの人工アミノ酸もまた脳腫瘍診断に有用とされている^{1~4)}。今回、人工アミノ酸である18Fで標識したフロロフェニルアラニン(18F-Phe)がわれわれの施設で臨床利用可能となった。そこで、18F-Pheの脳腫瘍内の挙動と脳腫瘍診断の有用性について、ポジトロン CT (PET)による動態計測を行い、11C-メチオニン(11C-Met)と比較検討したので報告する。

II. 方法と対象

2-18F-1-fluoro-phenylalanine (18F-Phe) は Mura-

kami ら^{5,6)}の方法にて合成した。計測は定量解析を目標とし、5-10 mCi の 18F-Phe を肘静脈内投与した直後から、動脈血採血と HEADTOME III により経時的測定を行い、組織への入力曲線と脳組織への蓄積曲線を得た。比較のために 20-40 mCi の 11C-Met を投与し同様な計測を行った。血漿中放射能濃度、組織放射能濃度の経時的变化から、Patlak ら⁷⁾の提唱した graphical method (Patlak plots) を行った。また、血液中・細胞内のアミノ酸プール・細胞内で代謝された産物のプールの3つのコンパートメントを想定し、3コンパートメントモデルを仮定して速度定数である、 k_1 、 k_2 、 k_3 を求めた。正常大脳半球の代表的領域として、腫瘍存在部位の反対側のシルビウス裂後方の大脳皮質域に関心領域を設定した。

18F-Phe ではトレーサ投与後 60 分-70 分のイメージを、11C-Met では 45 分-55 分のイメージを診断のための画像とした。これは診断のための画像が2つのトレーサで同程度の画質になるよう配慮したためである。えられた画像から腫瘍と対側正常皮質のカウントの比 (T/N ratio) を求めた。おのおののトレーサ比較のために、C¹⁵O₂ 定常吸入

* 秋田県立脳血管研究センター放射線科

** 秋田大学医学部脳神経外科

受付：63年8月9日

最終稿受付：63年9月7日

別刷請求先：秋田市千秋久保田町 6-10 (〒101)

秋田県立脳血管研究センター放射線科

宍戸 文男

Table 1 Subject list

	Age	Sex	Diagnosis	Tumor location
Patients				
case 1	56	F	low grade glioma	rt temporal lobe
case 2	65	M	malignant glioma	midbrain-rt thalamus
case 3	46	F	astrocytoma III	lt frontal lobe
Normal subject				
volunteer	37	M	normal	—

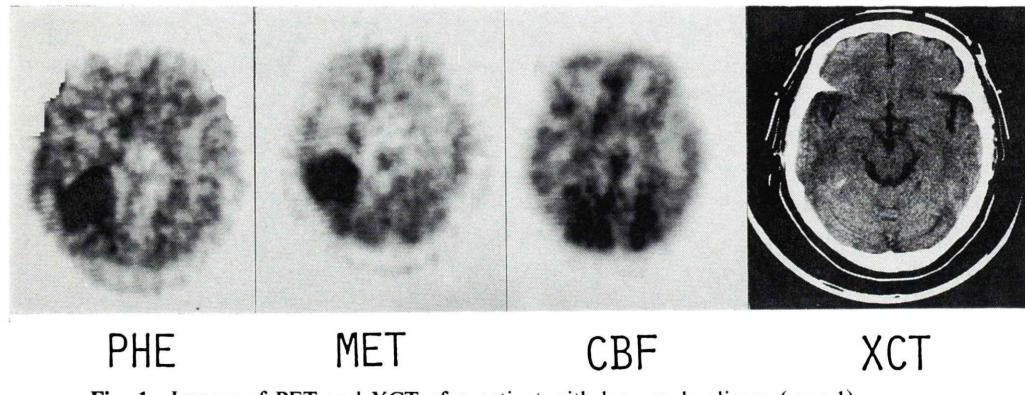


Fig. 1 Images of PET and XCT of a patient with low grade glioma (case 1).
 PHE: a PET image with ^{18}F -fluorophenylalanine (^{18}F -Phe), MET: a PET image with ^{11}C -methionine (^{11}C -Met), CBF: cerebral blood flow measured by C^{15}O_2 continuous inhalation method, XCT: an X-ray CT image.
 There are marked accumulation of ^{18}F -Phe and ^{11}C -Met in a tumor of the right temporal lobe, which dose not show contrast enhancement by contrast study.

法により脳血流量(CBF)の測定を併せて施行した。

組織学的に確認し、 ^{18}F -Phe と ^{11}C -Met の両ト レーサで測定された、low grade glioma 1例、 high grade glioma 2例が今回の対象である。また、正常対照として正常ボランティア1名の測定を合 わせて行った (Table 1)。

III. 結 果

1. 症 例

56歳女性で low grade glioma の症例 (Case 1) を Fig. 1 に示した。本症例は前頭部痛、恶心、嘔吐があり、某総合病院受診。X線CTにて右後側頭部に辺縁不明瞭な低吸収域を指摘され、low grade glioma の疑いで秋田大学脳神経外科に入院している。X線CTでは右後側頭部に mass effect

をともなう辺縁不明瞭な低吸収域をみたが、造影剤増強効果は認められなかった。PETでは、X線CTで淡い低吸収域を示した部位で、 ^{18}F -Phe、 ^{11}C -Met ともに比較的境界の明瞭な取り込み亢進域を認めた。T/N ratio は ^{18}F -Phe が 2.02、 ^{11}C -Met が 1.65 と腫瘍部位での取り込みの亢進を示す値となっている。

Figure 2 に 65歳男性で malignant glioma の症例 (Case 2) を示した。複視と右眼球の外方偏位に気づき、秋田大学眼科受診し、脳腫瘍の疑いで同脳神経外科へ入院している。X線CTにて中脳部腫瘍と診断され、局所線量で 60 Gy の放射線照射が行われた。軽快退院後経過観察されていたが、約 15か月後増悪し再入院、X線CTでは右視床から中脳におよぶ、造影剤増強効果をともなう mass を認められた。PETでは ^{18}F -Phe、 ^{11}C -Met

Table 2 K values and metabolic rate of ¹⁸F-Phe and ¹¹C-Met evaluated by three-compartment analysis
¹⁸F-Phe

	No. of regions	k_1 (min ⁻¹)	k_2 (min ⁻¹)	k_3 (min ⁻¹)	k complex (min ⁻¹)	Metab. rate (nmol/ml/min)	Phe cont. (nmol/ml)
Normal	4	0.039±0.011	0.082±0.018	0.0024±0.0017	0.0010±0.0004	0.064±0.027	64.1±11.2
Tumor	3	0.088±0.037	0.092±0.024	0.0006±0.0014	0.0005±0.0015	0.019±0.105	63.3±12.4
¹¹ C-Met							
	No. of regions	k_1 (min ⁻¹)	k_2 (min ⁻¹)	k_3 (min ⁻¹)	k complex (min ⁻¹)	Metab. rate (nmol/ml/min)	Met cont. (nmol/ml)
Normal	4	0.026±0.005	0.048±0.013	0.042±0.019	0.012±0.002	0.41±0.13	32.8±13.8
Tumor	3	0.054±0.012	0.058±0.005	0.036±0.006	0.020±0.004	0.62±0.36	28.4±13.3

*mean±S.D. **k complex=($k_1 \times k_3$)/($k_2 + k_3$)

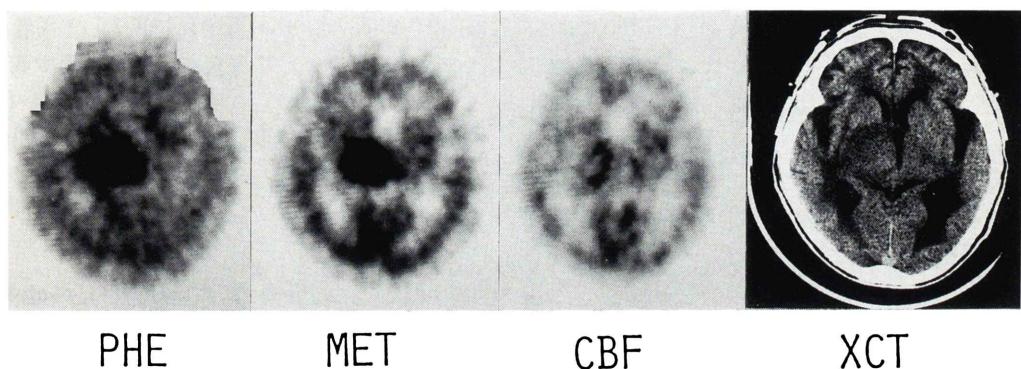


Fig. 2 PET images by amino acid tracers and XCT image of a patient with malignant glioma (case 2).

There are marked accumulation of ¹¹C-Met and ¹⁸F-Phe in the right midbrain and thalamus.

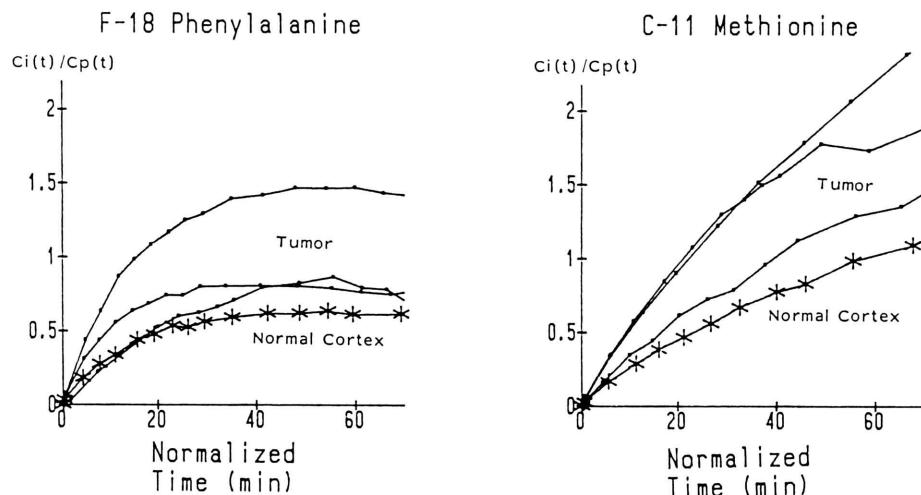


Fig. 3 Graphical method (Patlak Plots) in tumor tissues of three cases (•) and normal cortex (*) after intravenous injection of ¹⁸F-Phe and ¹¹C-Met.

ともに、明らかな腫瘍組織への取り込みを認める。¹⁸F-Phe の T/N ratio は 1.64, ¹¹C-Met では 2.17 を示した。

Case 3 は 46 歳女性で Astrocytoma grade 3 の再発症例である、PET では腫瘍部は取り込みが亢進しており、¹⁸F-Phe の T/N ratio は 1.44, ¹¹C-Met では 1.38 を示した。

2. 動態解析

3 例の腫瘍組織および正常皮質の組織放射能濃度、血漿中放射能濃度の経時的变化から求めた Patlak plots を Fig. 3 に示した。¹⁸F-Phe, ¹¹C-Met ともに 30 分以降では直線となり、¹¹C-Met ではある正の傾きをもつが、¹⁸F-Phe ではほぼ傾きが 0 となることがこのグラフから読み取れる。

3 コンパートメントモデルを仮定して求めた腫瘍部位および対側の大脳皮質と正常者の大脳皮質での速度定数の平均値は Table 2 のごとくであった。

IV. 考 察

フェニルアラニンを¹⁸F で標識しようとする試みは比較的古く、1971 年 Hoyte ら⁸⁾が合成と動物での体内分布の検討を行っている。その後、臍シンチグラフィの目的で人間での臍臓への集積の検討が行われた⁹⁾。最近では Bodsch ら¹⁰⁾も合成を試みている。しかし、脳腫瘍診断への応用の報告はない。

¹⁸F-Phe は生体内には存在しない合成アミノ酸であり、その挙動が注目される。生体内に存在する¹¹C-Met との比較では、脳腫瘍組織での Patlak plot の傾きはほぼ 0 であり、¹¹C-Met が正の傾きを示すことと異なる。3 コンパートメント解析でも¹⁸F-Phe の k_3 はほぼ 0 であり、¹¹C-Met が 0.042 という値を示し、この点でも両者は異なっている。 k_1 と k_2 は¹⁸F-Phe と¹¹C-Met とは同程度の値であり、これらのことが¹⁸F-Phe の特徴と考えられた。¹¹C-Met では、 k_3 は k_1 , k_2 と同程度の値を示した。これらの結果からみると、¹⁸F-Phe の脳内挙動の特徴は¹¹C-Met と比較するとアミノ酸としての代謝経路には移行する分画は少なく、

血中から脳組織内への移行のみが Pheylalanine と同様であり、脳内では代謝を受けにくいトレーサと考えられる。これらの結果は Murakami ら¹¹⁾の動物実験の結果とも一致する。したがって、¹⁸F-Phe は脳血液閥門でのアミノ酸のトランスポートを評価するトレーサとして、位置づけられる。この点が本トレーサの大きな特徴であると考えられる。

一方、2 種類のトレーサを脳腫瘍の描画という観点から考えると、その組織内挙動は異なるものの、その腫瘍部位と正常皮質との比率 (T/N ratio) は、¹⁸F-Phe, ¹¹C-Met とともに 1.4-2.1 と両者ともほぼ同程度に高く、脳腫瘍を陽性に描画するトレーサとして位置づけられる。以上より、¹⁸F-Phe, ¹¹C-Met ともに脳腫瘍局在の検出とその範囲の同定に有効と考えられた。

文 献

- Hubner KF, Purvis JT, Mahaley SM, et al: Brain tumor imaging by positron emission computed tomography using ¹¹C-labeled amino acids. *J Comput Assist Tomogr* **6**: 544-550, 1982
- Ericson K, Lilja A, Bergstrom M, et al: Positron emission tomography with ¹¹C-methyl-L-methionine, ¹¹C-D-glucose, and ⁶⁸Ga-EDTA in supratentorial tumor. *J Comput Assist Tomogr* **9**: 683-689, 1985
- Hubner KF, Krauss S, Washburn LC, et al: Tumor detection with 1-aminocyclopentane and 1-amino-cyclobutane C-11-Carboxylic acid using positron emission computerized tomography. *Clin Nucl Med* **6**: 249, 1981
- Schmall B, Conti PS, Bigler RE, et al: Imaging studies of patients with malignant fibrous histiocytoma using C-11-alpha-aminoisobutyric acid (AIB). *Clin Nucl Med* **12**: 22-26, 1987
- Murakami M, Takahashi K, Kondo Y, et al: The comparative synthesis of ¹⁸F-fluorophenylalanines by electrophilic substitution with ¹⁸F-F₂ and ¹⁸F-AcOF. *J Lab Compd Radiopharm* **25**: 573-578, 1988
- Murakami M, Takahashi K, Kondo Y, et al: 2-¹⁸F-phenylalanine and 3-¹⁸F-tyrosine—Synthesis and preliminary data of tracer kinetics. *J Lab Compd Radiopharm* **25**: 773-782, 1988
- Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer

- constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metabol* **3**: 1-7, 1983
- 8) Hoyte RM, Lin SS, Christman DR, et al: Organic radiopharmaceuticals labeled with short-lived nuclides. III. ¹⁸F-labeled phenylalanines. *J Nucl Med* **12**: 280-286, 1988
- 9) Cottrall MF, Taylor DM, McElwain TJ, et al: Investigations of ¹⁸F-p-fluorophenylalanine for pancreatic scanning. *Br J Radiol* **46**: 277-288, 1973
- 10) Bodsch W, Coenen HH, Stocklin G, et al: Biochemical and autoradiographic study of cerebral protein synthesis with [¹⁸F]- and [¹⁴C]fluorophenylalanine. *J Neurochem* **50**: 979-983, 1988
- 11) Murakami M, Takahashi K, Kondo Y, et al: The slow metabolism of L-[2-¹⁸F]-fluorophenylalanine in rat. *J Lab Compd Radiopharm*, in press

Summary

Clinical Investigation of ¹⁸F-Fluorophenylalanine for Brain Tumor Imaging —Comparison with ¹¹C-Methionine—

Fumio SHISHIDO*, Matsutaro MURAKAMI*, Shuichi MIURA*, Kazuhiro TAKAHASHI*, Atsushi INUGAMI*, Noriaki TOMURA*, Shuichi HIGANO*, Hideaki FUJITA*, Iwao KANNO*, Hiroshi SASAKI*, Hidehiro IIDA*, Katsuyoshi MINEURA** and Kazuo UEMURA*

*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita, Akita

**Department of Surgical Neurology, Akita University School of Medicine, Akita

Amino acids labeled with positron emitters offer the distinct advantages for diagnosis of brain tumors. We developed a radiopharmaceutical for brain tumors, which was ¹⁸F-fluorophenylalanine (¹⁸F-Phe). To determine the potential usefulness for brain tumors, we carried out clinical studies with this compound, and compared it with ¹¹C-L-methionine (¹¹C-Met).

One normal volunteer and 3 patients with brain tumor were studied with the two tracers. The agents were rapidly injected intravenously. Time activity curves of the tracers in the brain and tumor tissue, and arterial blood were measured quantitatively by dynamic PET scan and arterial blood sampling, respectively. Assuming the three-compartment model to apply, the rate constants and metabolic

rates of ¹⁸F-Phe and ¹¹C-Met were calculated, and the parameters were compared with each other.

In normal brain tissues of gray matter, mean value of metabolic rate of phenylalanine was 0.064 nmol/ml/min, and that of methionine was 0.41 nmol/ml/min, assuming that the lumped constant equals 1.0. In tumor tissue, mean value of metabolic rate of phenylalanine was 0.019 nmol/ml/min, and that of methionine was 0.62 nmol/ml/min.

From these preliminary data, ¹⁸F-Phe is likely to evaluate a transport of amino acids and to be of diagnostic value for patients with brain tumors.

Key words: ¹⁸F-fluorophenylalanine, ¹¹C-methionine, Brain tumor, Positron emission tomography.