

## 《総 説》

## がんの核医学診断

遠 藤 啓 吾\*

**要旨** がんの核医学診断に主として用いられている放射性医薬品は、いまなお<sup>67</sup>Gaと<sup>201</sup>Tlである。脳、心臓の分野では新しい診断薬が次々と発売されているのに対し、がんの分野ではこれまで新しく開発される放射性医薬品は少なかった。逆に言えば新しい放射性医薬品の開発が最も待たれている分野である。

古くからの<sup>131</sup>I(甲状腺癌)のほか、<sup>131</sup>I-MIBG(褐色細胞腫など)のほか、<sup>111</sup>In-Octreotide(消化器内分泌腫瘍など)などの新しい診断薬も臨床に用いられるようになった。<sup>89</sup>Srは骨転移による疼痛の緩和に有用である。さらにこれまでPET専用カメラで撮影されていた<sup>18</sup>F-FDGが、SPECT装置でも撮影されるようになった。この<sup>18</sup>F-FDGのSPECTは、一般病院でも簡便に利用されるため、これからのがんの診療に大きなインパクトを与えるものと期待される。新しい放射性医薬品の開発とともに、がんの診断、治療への核医学応用は今後ますます発展するものと思われる。

(核医学 32: 1125-1130, 1995)

## I. はじめに

わが国では死亡率の第1位はがんで、4人に1人ががんで死亡している。欧米では心臓病が死亡の第1原因で、心臓病に最も関心が高いのに対し、わが国では、がんに国民の関心が最も高い。がんの核医学診断の分野では、これまで日本人による多くの優れた研究が発表されている。

がんの核医学診断に用いられる放射性医薬品のうち一般病院で使用でき、保険適応されているのは、<sup>67</sup>Ga、<sup>201</sup>Tl、<sup>131</sup>I、<sup>131</sup>I-MIBGなどしかない(Table 1)。モノクローナル抗体によるがん診断は、研究目的には盛んに行われているが、わが国ではがんの核医学診断に、RI標識抗体が一般病院で使われ

第34回日本核医学学会総会教育講演の内容を総説として編集委員会が投稿をお願いした。

\* 群馬大学医学部核医学科

受付: 7年8月14日

別刷請求先: 群馬県前橋市昭和町3-39-22 (☎ 371)

群馬大学医学部核医学科

遠 藤 啓 吾

るメドがいまなお立っていない。しかしその腫瘍特異性ゆえに期待はなお大きく、活発に研究されている。また、<sup>18</sup>F-FDGはがんの診断に有用で、これまで病院内にPET、サイクロトロンが設置されている施設でのみ使用されていたが、一般病院でもSPECTにより撮影できるようになりつつある。腎シンチグラフィ用製剤DMSAの<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>標識時のpHを変えるだけで甲状腺髓様癌やアミロイドーシスに集積するなど、わずかのアイデアで新しく発展する分野もある。ここではこれまでの経験を主に、がんの核医学診断のわが国の現状と今後の展望につき述べる。

## II. 現在用いられている主な放射性医薬品

1. <sup>67</sup>Ga(クエン酸ガリウム)

<sup>67</sup>Gaが有用な代表的な悪性疾患は悪性リンパ腫である。もともと<sup>67</sup>Gaは、骨シンチグラフィに使われようとしていたのが、約25年前、偶然悪性リンパ腫に有用なことが、明らかになった。それ以来25年が経過したいまもなお、悪性リンパ

腫の診断には<sup>67</sup>Gaが最もすぐれている。

<sup>67</sup>Gaが有用な代表的な疾患は、①サルコイドーシス、②悪性リンパ腫、③感染症、④悪性黒

**Table 1** 悪性腫瘍の診断に用いられる放射性医薬品\*

脳腫瘍	<sup>201</sup> Tl
肺癌	<sup>201</sup> Tl, <sup>67</sup> Ga
大腸癌	RI 標識モノクローナル抗体
悪性リンパ腫	<sup>67</sup> Ga
悪性黒色腫	<sup>67</sup> Ga
内分泌腫瘍	
甲状腺分化癌	<sup>201</sup> Tl, <sup>131</sup> I
未分化癌	<sup>67</sup> Ga
髓様癌	<sup>99m</sup> Tc(V)-DMSA, <sup>131</sup> I-MIBG, <sup>111</sup> In-octreotide
副甲状腺腫瘍	<sup>201</sup> Tl, <sup>99m</sup> Tc-MIBI
副腎腫瘍	
原発性	
アルドステロン症	<sup>131</sup> I-アドステロール
クッシング症候群	<sup>131</sup> I-アドステロール
褐色細胞腫	<sup>131</sup> I-MIBG, <sup>111</sup> In-octreotide
神経芽細胞腫	<sup>131</sup> I-MIBG, <sup>111</sup> In-octreotide
消化管ホルモン産生腫瘍	<sup>111</sup> In-octreotide
(カルチノイド, ガストリノーマ, インスリノーマなど)	

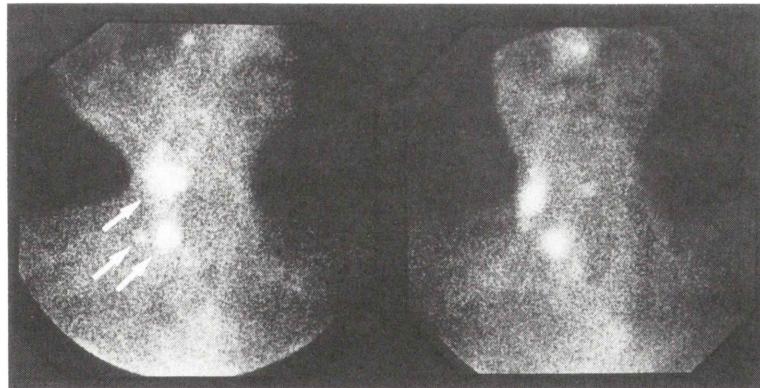
\*<sup>18</sup>F-FDGは頻度の高いほとんどの悪性腫瘍に有用と考えられる。

色腫の4つである。以前は肺癌でも<sup>67</sup>Gaの有用性が報告されていたが、肺癌の診断には<sup>67</sup>Gaよりも次の<sup>201</sup>Tlの方が優れている。<sup>67</sup>Gaは肺門部に生理的な集積があるし、<sup>67</sup>Gaは腸管に排泄されるため、下剤の使用が欠かせない。さらに<sup>67</sup>Gaは炎症にも集積し、腫瘍特異的でない、イメージが劣る、撮影までに2日以上を要する、などの欠点が見られる。それにもかかわらず、いまなおわが国で年間18万件以上の<sup>67</sup>Ga検査が行われている。逆に言えばそれだけがんへの関心が高いことを反映していると言えよう。

<sup>67</sup>Gaの腫瘍への集積機序は、20数年間にわたって研究されており、<sup>67</sup>Gaは鉄イオンと同じ体内挙動を示し、トランスフェリン受容体に結合して腫瘍に集積すると考えると理解しやすい。しかし正確な腫瘍への集積機序はいまなお不明である。<sup>67</sup>Gaがなぜ腫瘍や炎症に取り込まれるかが不明なことは、その後の<sup>67</sup>Gaとよく似た集積機序を持つ、新しい放射性医薬品開発の障壁になっていく。

## 2. <sup>201</sup>Tl(塩化タリウム)

<sup>201</sup>Tlの腫瘍集積機序は、Kイオンと同じ1価の陽イオンとしての体内挙動を示すことによる。



**Fig. 1** <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA scintigraphy in a patient with recurrent medullary thyroid cancer. Pentavalent <sup>99m</sup>Tc labeled DMSA specifically accumulates in the right neck recurrent tumor (arrow). Of note is that there is no uptake in the normal thyroid or other types of thyroid cancer such as papillary, follicular or undifferentiated thyroid cancer<sup>1)</sup>. Left; right lateral view, Right; anterior view.

すなわち Na,K-ATPase 活性による腫瘍血流を反映した画像を呈する。

$^{201}\text{Tl}$  は、①心疾患の診断、②脳腫瘍、甲状腺腫瘍、肺腫瘍、骨・軟部腫瘍および縦隔腫瘍の診断、③副甲状腺疾患の診断に用いられている。

$^{67}\text{Ga}$  と異なり  $^{201}\text{Tl}$  による心筋シンチグラフィの読影では、負荷直後と、3時間後の後期像の2度撮影し、再分布の有無を見て、心筋 viability を診断する。金沢大学の利波らにより  $^{201}\text{Tl}$  によるがんの診断でも、早期像と後期像の撮影で、腫瘍が悪性かどうか診断する。retention index の考え方方が提唱された。

福井日赤病院の野口らによると、直径が 1.5 cm 以上の肺腫瘍 202 例、うち肺癌 154 例、良性腫瘍 48 例の  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT の retention index による検討では、肺癌 154 例のうち  $^{201}\text{Tl}$  陽性は 127 例 (82%) であったのに対し、良性の肺腫瘍 48 例では、31 例が陰性で、特異性は 65%，正診率 accuracy は 78% と計算された。直径 1.5 cm 以下の小さな肺癌 38 例の、CT 診断能と  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT の診断能を比較した結果でも、CT によると 27 例 (71%) は肺癌と診断されるが、10 例 (27%) は鑑別不能である。この 10 例のうち 8 例は  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT による retention index が陽性、2 例は  $^{201}\text{Tl}$  陰性であった。CT で診断困難な肺腫瘍でも、 $^{201}\text{Tl}$ -SPECT で 80% の正診率があり、 $^{201}\text{Tl}$  による肺腫瘍の良性、悪性の鑑別診断は有用と思われる。ただ  $^{201}\text{Tl}$  による縦隔リンパ節転移の有無の診断も報告されているが、あまり役立たない。やはり CT によるリンパ節の大きさが 1 cm 以上かどうかという、リンパ節の大きさを基準にした CT 診断により 80% の診断能があり、 $^{201}\text{Tl}$  よりも CT の方が有用と考えられる。

### 3. $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA

5 倍の  $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA は、がんの診断を目的とした  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  製剤の開発、研究過程で京都大学の横山らが発見、太田、小林らが臨床的有用性を報告した<sup>1~3)</sup> (Fig. 1)。 $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA はわが国よりもむしろ欧米で知られており、WHO でも新しく腫

瘍の診断薬として収載予定である。ミルкиング操作で溶出される  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  パーテクネテート ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ) は 7 倍の陽イオンで、甲状腺、唾液腺、胃などに集まる。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識は還元剤を用いて、7 倍の  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  から 5 倍あるいは 3 倍にして還元し標識されるが、用いる還元剤の濃度、pH などで体内分布が変わる。腎シンチグラフィ用の  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA は 3 倍であるが、標識に用いる還元剤を少なく、pH をアルカリ性にすると  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  は 5 倍になり、腫瘍や骨に集まる。この  $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA は甲状腺臓様癌、骨軟部腫瘍、アミロイドーシスの診断にきわめて有用だが、臨床的有用性は全く偶然に見つかったものだ。

1982 年、右頸部腫瘍の患者に初めて  $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA シンチが行われた。 $^{201}\text{Tl}$  でも腫瘍は陽性だが、正常の甲状腺にも集積する。しかし  $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA シンチでは腫瘍のみが強く陽性で、正常甲状腺には集まらない。最初、私たちはこの症例を普通の甲状腺癌と考えていたので、これで甲状腺癌の腫瘍シンチグラフィは完成したとさえ考えたが、手術したところ病理検査で甲状腺臓様癌とわかり驚いた次第である。甲状腺臓様癌は日本では珍しく、京大病院では新患は 2, 3 年に 1 例しかいないのだが、それがたまたま本例が  $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA の臨床応用の第 1 例だったわけである。この症例に出会わなければその後も甲状腺臓様癌に臨床応用することなく、 $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA の臨床応用も日の目を見ることもなかったことと思わざるをえない。

甲状腺臓様癌は病理学的にアミロイドが沈着することが知られている。そこで  $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA をアミロイドーシスの診断に応用したところ、アミロイドーシスの局在診断にもきわめて有用であった<sup>2)</sup>。 $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA の分布がアミロイドの沈着に一致し、アミロイドーシスの診断にも有用である。このように核医学の分野では、わずかのアイディアで新しい放射性医薬品が発見できるなど、われわれに多くの示唆を与えてくれた。

### III. これからの中年核医学 —特に<sup>18</sup>F-FDGのSPECT

<sup>67</sup>Ga, <sup>201</sup>Tlを中心とした腫瘍核医学の問題点は、  
① CT, MRIなどに比べて、空間分解能が劣ること。

② 胃癌、大腸癌、肝臓癌など頻度の多いがんでは有用な放射性医薬品が少ない。

③ がん治療への応用が少ないことである。

いくらガンマカメラが進歩したとはいえ、X線診断と比べると核医学検査の空間分解能が劣るのは原理的にやむをえない。核医学の特徴はどこまでも機能画像で、質的診断に優れていること、骨シンチグラフィで代表されるように全身像を一度に撮影でき、全身の病変をスクリーニングできることである。これからの腫瘍核医学は、腫瘍の特異的な画像診断、質的診断、腫瘍特異的ながん治療を目指すべきと思われる。

腫瘍のブドウ糖代謝の亢進を利用して、<sup>18</sup>F-FDGによるPET検査が脳、心臓、がんなどの疾患診断に幅広く用いられている。<sup>18</sup>F-FDGの有用性には異論はないが、その臨床応用にはなお多くの問題点が残されている。半減期が110分と短いため、病院内に<sup>18</sup>F製造用の小型サイクロトロンが必要で、その体内分布を撮影するためにPET専用カメラを用いるため、多大の経費と人員を要する。

一方、SPECT装置の進歩は目覚ましくこれまでの1検出器型のものから2検出器型、3検出器型ガンマカメラが開発され、画像の質の向上、検査時間の短縮がはかられた。この2検出器型ガンマカメラのコリメータを厚くして、511 KeVの<sup>18</sup>Fを撮影できるようにしたSPECT装置(MULTI SPECT 2、シーメンス社製)が開発された。この<sup>18</sup>F-FDGのSPECTは、PET専用カメラによる像に比べて、その感度、分解能とも劣るし、定量性はない。しかしそれでもがんや心臓の病気の診断には、十分実用にたえられる画像を得ることができることが明らかとなった。厚いコリメータを装着した2検出器型ガンマカメラで、全身<sup>18</sup>F-FDG

像および局所SPECT像を撮影することにより、がんの転移の有無や広がりが簡便に検査できる訳である。

さらにコンピュータ技術の進歩により、対向する2つの検出器の同時計数法による<sup>18</sup>F-FDGの撮影も可能になりつつある。同時計数法はSPECTとは異なり、PET専用カメラの撮影原理と同じで、コリメータは不要である。したがってこれまでのSPECTによる<sup>18</sup>F-FDG画像に比べて測定感度が著しく高くなり、画像も美しくなる。PET装置はわが国にわずか20か所あまりの施設しかないのでに対し、SPECT装置は約1,000の施設で稼働中で、<sup>18</sup>F-FDGのSPECTで行われることになると、長い間の懸案だった<sup>18</sup>F-FDGの放射性医薬品としての販売計画も具体化しよう。

著者らの検討では、大腸癌や肺癌など悪性腫瘍患者における<sup>18</sup>F-FDGによるSPECTは、転移の発見や、病期の決定などにきわめて有用で、これからわが国で急速に普及するものと期待される。

### IV. RIのがん治療への応用

がんの分野では核医学診断のみならず、最近RI内用療法と呼ばれるRIを用いたがん治療が注目を集めている。<sup>131</sup>Iは50年前からバセドウ病、甲状腺癌の治療に用いられており、50年後の今もなお治療に欠かせない。<sup>89</sup>Srは前立腺癌、乳癌の骨転移による疼痛の治療に用いられるようになり、<sup>131</sup>I-MIBGは褐色細胞腫、神経芽細胞腫に、<sup>131</sup>I標識モノクローナル抗体は悪性リンパ腫の治療に有用である。

<sup>89</sup>Srを用いた欧米での大規模な治験で、疼痛治療の有用性が証明されており、治療に伴う副作用はほとんどない。特徴的のは、<sup>89</sup>Srの放出する放射線はベータ線のみなので、患者は必ずしも入院の必要がなく、外来治療が可能であることである。わが国でも臨床治験が行われており、近いうちに臨床使用されると思われる。ただ<sup>89</sup>Srによる治療で、疼痛の緩和のみでなく本当に生存期間が延長できるかどうかは今後の検討課題である。

<sup>131</sup>I標識モノクローナル抗体を用いた悪性リン

パ腫の治療も、甲状腺疾患に対する<sup>131</sup>I治療とその原理は同じである。<sup>131</sup>Iの放出するベータ線の細胞障害作用を利用したもので、欧米では優れた臨床成績が報告されている。悪性リンパ腫の放射線感受性が高いこと、抗体の腫瘍集積性が高いことが、成功の大きな要因と思われる。当然のことだが、他の悪性腫瘍に対するRI標識モノクローナル抗体を用いたがん治療も、神経芽細胞腫、乳癌、卵巣癌などで試みられており、その成果が待たれる<sup>4~6)</sup>。いずれにせよ腫瘍核医学の究極の目的はRIを用いた病気の治療であり、腫瘍核医学の今後の発展にはRI治療は最も重要なと考えられる。

#### V. おわりに

X線CTやMRIに比べると、核医学の画像ははるかに分解能が劣るが、その検出感度はきわめて高い。MRIやCTの造影剤に対する感度に比べると、核医学検査の方が100万倍以上は感度が優れている。つまり100万分の1のくすりの量で画像が得られる訳で、新しくくすりの開発が容易なはずである。

骨転移の診断に用いる骨シンチグラフィや<sup>67</sup>Gaによる腫瘍シンチグラフィと他の画像診断とを比べると、核医学の大きな利点の1つは、全身を一度に検索できることである。<sup>18</sup>F-FDGによる

SPECTが日常臨床に利用されるようになれば、頻度の多いがんの転移の有無、病期の決定や、スクリーニングなど核医学ががんの診療に大きく寄与することになることだろう。このような核医学の特徴を生かして、今後わが国から臨床的に有用な新しい癌診断薬が開発されることを期待している。

#### 文 献

- 1) Ohta H, Endo K, Hamanaka D, et al: A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* **25**: 323~325, 1984
- 2) Kobayashi H, Sakahara H, Itoh T, et al: Technetium-99m(V) dimercaptosuccinic acid uptake in intra-abdominal massive deposit of amyloid protein. *J Nucl Med* **34**: 815~817, 1993
- 3) Hirano T, Otake H, Yoshida I, Endo K: Primary lung cancer SPECT imaging with pentavalent technetium-99m DMSA. *J Nucl Med* **36**: 202~210, 1995
- 4) Chung JK, Kang SB, Lee HP, et al: Clinical immuno-scintigraphy of ovarian carcinoma using iodine-131-labeled 145-9 monoclonal antibody. *J Nucl Med* **34**: 1651~1655, 1993
- 5) Oriuchi N, Endo K, Watanabe N, et al: Semiquantitative SPECT tumor uptake of technetium-99m-labeled anti-CEA monoclonal antibody in colorectal tumor. *J Nucl Med* **36**: 679~683, 1995
- 6) Hosono M, Endo K, Hosono NM, et al: Treatment of small-cell lung cancer xenografts with iodine-131-anti-neural cell adhesion molecule monoclonal antibody and evaluation of absorbed dose in tissue. *J Nucl Med* **35**: 296~300, 1994

## Summary

### Current Status of Nuclear Oncology in Japan

Keigo ENDO

*Department of Nuclear Medicine, Gunma University Hospital*

The most commonly used radionuclides for cancer patients in Japan have been still  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{201}\text{Tl}$  chloride. In addition to the diagnosis of lung cancer and thyroid tumor,  $^{201}\text{Tl}$  is recently applied to patients with brain tumor, bone and soft tissue tumor and parathyroid adenoma. Comparing to Nuclear Cardiology and Brain Nuclear Medicine, where many new radio-pharmaceuticals have been developed, there are few new drugs in Nuclear Oncology. In other words, new radiopharmaceuticals are expected to be developed for the diagnosis and/or therapy of cancer.

In addition to  $^{131}\text{I}$  for thyroid cancer, new radio-pharmaceuticals such as  $^{111}\text{In}$ -octreotide and  $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA have been clinically employed. In spite of

strong expectation, radiolabeled monoclonal antibodies have not been clinically used in Japan. However, the technique of humanized antibodies has been established and in U.S.A.,  $^{131}\text{I}$ -labeled antibodies are reported to be effective for the treatment of malignant lymphoma.  $^{89}\text{Sr}$  is useful for the relief of bone pain caused by the bone metastasis. New findings that SPECT of  $^{18}\text{F}$ -FDG, a positron emitter, has been revealed to have a great potential in the management of cancer patients, will give a great impact on Nuclear Oncology.

**Key words:**  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA,  $^{18}\text{F}$ -FDG, Nuclear Oncology.