

〈総説〉

ポジトロン断層による腫瘍診断

窪田 和 雄*

要旨 ポジトロン断層 (PET) により, 悪性腫瘍の増殖や代謝の亢進を評価することができる。トレーサとして [^{18}F]フルオロデオキシグルコースや [^{11}C]メチオニンが用いられ, 鑑別診断・ステージング・悪性度や予後の推定・治療評価・再発診断などに, 種々の腫瘍で臨床的有用性が証明されている。PET の普及により腫瘍診断に役立つことが期待される。

(核医学 33: 207-212, 1996)

1. ポジトロン断層の特徴

陽電子 (ポジトロン) を放出する放射性核種で標識された薬剤を投与し, 断層画像を得るのがポジトロン断層 (Positron Emission Tomography: PET) である。PET では, 陽電子が消滅する際に 180° 方向に放出される 2 本の 511 keV の消滅光子 (γ 線) を, 向かい合った二つの検出器で同時に検出し, 断層画像を再構成する。また, 体外の線源を使用したトランスミッションスキャンによる吸収補正を行うことにより, 深さによる依存性のない, 精度の高い定量的画像が得られるのが特徴である。そして ^{15}O , ^{11}C , ^{18}F などサイクロトロン産生核種を使うことにより, 生体の代謝・情報伝達の指標となる物質を, 構造を大きく変化させることなく, 標識薬剤として利用できることに最大の特徴があり, PET は機能診断に優れた能力を発揮する。しかし, これらの核種の半減期は短く (^{15}O ; 2分, ^{11}C ; 20分, ^{18}F ; 109分), 検査施設の近くで放射性薬剤を合成しなければならない。このため PET だけでなく, サイクロトロンや自動合成装置

などの設備が必要となり普及を妨げている。

2. 腫瘍診断薬剤

現在最も広く使われているのは, 腫瘍の増殖に関連する代謝情報を検出する薬剤である (Fig. 1)。癌細胞の特徴である増殖を直接支えているのは, DNA, RNA, 蛋白質などの合成の亢進である。代謝基質となるアミノ酸や核酸は腫瘍に高い集積を示す。 ^{11}C メチオニン (Met) は, 中性アミノ酸輸送システムにより細胞内に取り込まれ, 蛋白合成や RNA 合成に使われる。Met は肝・脾に高い生理的集積を示すが, 脳への集積は低く, 頭や胸などの腫瘍診断に有用である¹⁾。DNA 合成の指標となる ^{11}C チミジンは, 自動合成装置も市販されておらず, あまり使用されていない。腫瘍の増殖を間接的に支えているのが酸素・エネルギー代謝である。腫瘍の糖代謝は, 増殖速度と関連して亢進している。糖の膜輸送も亢進しており, ヒト腫瘍組織で実際にグルコーストランスポーターの増加が証明されている。糖代謝薬剤 [^{18}F]フルオロデオキシグルコース (FDG) は, グルコーストランスポーターにより細胞内に取り込まれ, 解糖系の最初の酵素ヘキソキナーゼでリン酸化を受ける。FDG-6-リン酸はグルコース-6-リン酸と異なり, それ以上代謝されることも膜を通過することもできず, 細胞内に蓄積される。FDG が糖代謝の盛んな脳・心筋・腫瘍に集積し, その一方で肝からは脱リン酸により排泄されるので, 投与後時

第 35 回日本核医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。

* 東北大学加齢医学研究所機能画像医学分野

受付: 7 年 12 月 4 日

別刷請求先: 仙台市青葉区星陵町 4-1 (☎ 980-77)

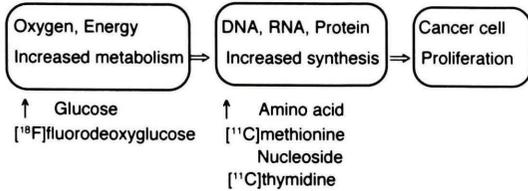
東北大学加齢医学研究所

機能画像医学分野

窪田 和 雄

Cancer imaging with PET

1. Detection of increased metabolism of cancer cells.



2. Detection of characteristics of cancer cells.

Prolactinoma	[¹¹ C]N-Methylspiperone
Hepatoma	[¹⁸ F]fluorodeoxygalactose
Hormone receptor	[¹⁸ F]fluoroestradiol
Hypoxia	[¹⁸ F]fluoromisonidazole
Drug uptake	[¹⁸ F]fluorouracil

Fig. 1 Radiopharmaceuticals for cancer imaging with PET.

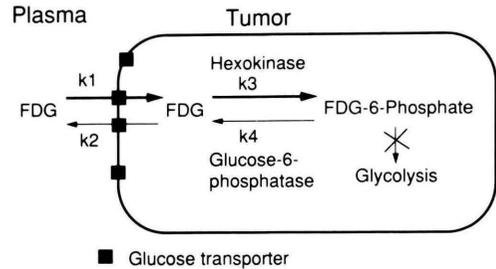
間と共に腫瘍/肝の比が高くなる。このため腹部を含めた全身の腫瘍の診断に最も広く用いられているが、腎から尿に排泄されるので、膀胱に近い腫瘍の診断には注意が必要である²⁾。

PETによる癌診断のもう一つのアプローチは、癌の特徴を診断するための薬剤である (Fig. 1)。 [¹¹C]Nメチルスピペロンによる下垂体腫瘍のドーパミン D₂ レセプターの診断, [¹⁸F]フルオロエストラジオールによる乳癌のエストロジェンレセプターの診断, 正常肝細胞の代謝の特質を残した肝細胞癌の [¹⁸F]フルオロデオキシガラクトースによる診断など, 数々の試みが行われている。これらの薬剤は, 診断よりも, 治療評価や治療効果の予測などに使える可能性がある。

3. 検査法・評価法

FDG はグルコースと膜輸送で競合し, 腫瘍・脳・心筋への集積は, 血糖値の影響を強く受ける³⁾。空腹時には腫瘍・脳への集積が高く, 心筋への集積は低い。食後はこの逆になり, 肺癌・頭頸部癌では, 経口グルコース負荷により腫瘍集積が低下することが実証されている。高血糖患者で, FDG の腫瘍集積が低く偽陰性となった例も

Metabolism of FDG



Metabolism of ¹¹C(¹⁴C)-L-methionine

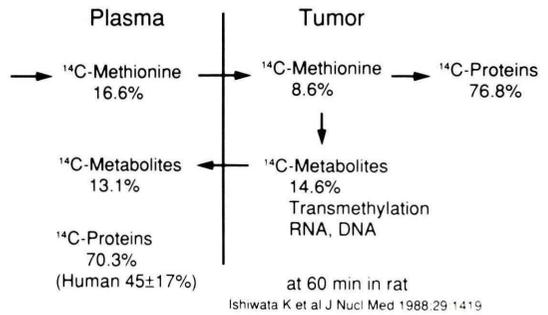


Fig. 2 Metabolic models of FDG and Met.

あり, 一般的には, 4~5 時間絶食後に PET 検査を行い, 検査時の血糖値をチェックする。Met の体内分布も血中アミノ酸の影響を受ける。頭頸部癌で食後に Met 集積が低下するとの報告があり, やはり空腹時の検査が望ましい⁴⁾。

FDG-PET では, Sokoloff の 3 コンパートメントモデル (Fig. 2) を用いた脳の糖代謝率の計算が, 腫瘍にも用いられている。しかし, 計算に必要な FDG とグルコースのリン酸化率の比 (Lumped constant) が, 脳と腫瘍では異なるという問題がある。PET によるダイナミックスキャンのデータを用いて, グラフの傾きから, influx constant K₁ を求める Patlak らの方法, あるいは速度定数 k₁₋₄ を求める方法なども使われている。いずれも洗練された定量法であるが, 動脈採血など手間がかかる。より簡単で実用的な方法として, 組織 (関心領域) の放射能を, 投与量と体重で補正した値が近年広く用いられ, Patlak 法などと高い相関を示

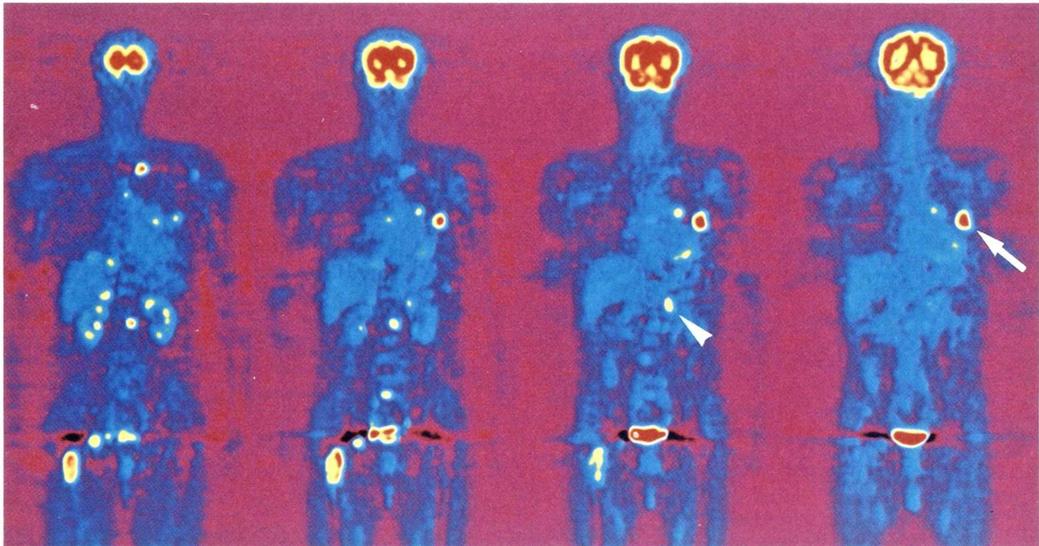


Fig. 3 Whole body FDG-PET imaging of a lung cancer patient. Data acquisition was performed from 40 to 70 min after injection of 10.2 mCi (377 MBq) of FDG, and coronal slices with 16 mm thickness were reconstructed. Primary lesion (arrow), left hilar and subclavial lymphnode metastases, adrenal metastasis (arrow head), multiple bone metastases of lumbar vertebra, ischium, and femur were demonstrated. High FDG uptake by brain and urinary excretion of FDG in bladder were visualized physiologically. (Shimadzu, Set 2400W PET camera)

すことが証明されている。名称に混乱があり、Differential uptake ratio (DUR), Standardized uptake value (SUV), あるいは SUR などと呼ばれている。体重補正については、肥満者では過補正になり、体表面積での補正、標準体重での補正などが検討されている³⁾。さらに簡便法として腫瘍/正常組織比なども用いられている。

Met の代謝は FDG より複雑で、モデルに基づいた代謝率や蛋白合成の定量は難しい⁵⁾ (Fig. 2)。Met 投与後時間が経つと、血中に蛋白に結合した放射能が出現する。これは肝機能との相関が検討されている⁶⁾。結合分を除去し、血中のフリーの Met 濃度を入力関数とし、Patlak 法による定量が行われている⁷⁾。DUR や腫瘍/正常組織比もよく用いられている。

4. 臨床応用

脳腫瘍の糖代謝は、腫瘍の悪性度と相関し、予

後の指標となることが知られている。FDG-PET は、代謝活性の高い組織を検出して生検部位を決定したり、放射線壊死と再発の鑑別診断などに高い有用性が報告されている。神経膠腫だけでなく、髄膜腫の悪性度の評価にも有用である。Met は正常脳への集積が低く、腫瘍との高いコントラストが得られる。このため腫瘍の浸潤範囲の診断や、再発の検出に有用である⁸⁾。

頭頸部癌および肺癌では、腫瘍への FDG あるいは Met 集積が、生検で得られた腫瘍組織のフローサイトメトリー解析による増殖の指標と、高い相関を示す。しかし、肺癌・頭頸部癌の組織型と FDG 集積の相関はないとされている。FDG-PET は、頭頸部癌の原発巣の診断、リンパ節転移の診断によるステージング、治療評価、再発診断などの各項目において、MRI よりも診断精度が高い。Met も FDG とほぼ同等の成績である⁹⁾。

肺癌の PET 診断は、われわれが 1983 年に初め

て報告したが、近年各地で行われており、脳腫瘍以外では最もよく調べられている¹⁰⁾。肺結節影の鑑別診断では、FDG・Met 共にかんへの集積は明らかに良性腫瘍より高い。しかし、悪性と良性の間には若干のオーバーラップがあり、結核・真菌症・膿瘍・サルコイドーシスなどで偽陽性になる症例がある。肺結節影の良性・悪性の鑑別診断は、CT では多くの研究が行われているが、これらに比べ明らかに FDG-PET の診断成績は高く、正診率は 90% 前後である。Met-PET はそれより少し低い。PET の臨床的な使い方として、結節が FDG-PET で陽性であれば生検や手術を行い、陰性であれば経過観察のみとする。これにより無駄な手術・検査を減らし、医療費を節約できるという考え方が米国で提案されている。PET は縦隔リンパ節転移の診断に有用である。CT では、リンパ節の短径 10 mm 以上を転移陽性とするのが一般的であるが、小さなリンパ節にも転移の可能性はある。FDG-PET と CT の結果を、手術・病理診断と比較した報告のすべてで、CT よりも PET の方が診断精度は高い。PET による正確なステージングは、適切な治療法の選択を可能にする。最近 PET により全身像を撮影する方法が開発されたが、特に全身転移の多い肺癌では、転移巣の検索に有力な方法である (Fig. 3)。

乳癌についても、腫瘍の良・悪性の鑑別、腋窩リンパ節転移の診断などに FDG-PET が有用である。Met も乳癌の診断、治療のモニタリングに有用である。乳癌では、エストロゲンレセプターの PET による測定は、生検組織によるレセプター測定とよく一致すると報告されている。乳癌の PET の報告は増えているが、PET による腋窩リンパ節転移の診断が、乳癌の治療方針にどのように反映されるのかなど、検討すべき課題が残っている⁹⁾。

肝癌をはじめとする腹部腫瘍の診断については、FDG が有用である。特に、肝癌の動脈塞栓術や動注化学療法後には、CT では評価が難しく、FDG-PET が有用と報告された¹¹⁾。また、癌患者の腹部 CT 検査などで、副腎腫大が発見された時、転移か良性腫瘍かの鑑別診断は難しい。

PETの腫瘍診断への応用

1. 質的診断

良性・悪性の鑑別 (肺結節影、脾腫瘍)

転移 (ステージ) 診断

(肺癌、乳癌、リンパ腫、黒色腫、卵巣癌 など)

悪性度の診断 (脳腫瘍)

2. 治療評価

放射線・化学療法の評価、再発診断

(頭頸部癌、肺癌、乳癌、卵巣癌 など)

動注療法の評価 (肝癌)

放射線壊死と再発の鑑別 (脳腫瘍)

術後瘢痕と再発の鑑別 (大腸癌)

Fig. 4 現在考えられている PET による腫瘍診断の適応。

FDG-PET により精度の高い診断が可能である¹²⁾。脾癌の診断については、FDG-PET は、CT や MRI よりも診断精度が高く、腫瘍形成性脾炎との鑑別診断にも優れている。しかし、肺癌の場合と同様、悪性と良性の間に、多少のオーバーラップがあることが明らかになっている¹³⁾。

直腸癌の術後瘢痕と再発の鑑別も FDG-PET のよい適応と考えられる。これも CT・MRI より診断精度が高い。しかし、膀胱に排泄された FDG が病巣診断のじゃまになるので、排尿あるいは洗浄などの処置が必要である¹⁴⁾。

ほかにも卵巣癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、四肢軟部組織腫瘍など、各種の腫瘍の診断・治療評価に PET は有用である^{3,9)}。

5. 腫瘍生物学と放射性薬剤

腫瘍は、血管、線維芽細胞などの肉芽組織、マクロファージなどの免疫細胞など、間質と呼ばれる組織と癌細胞から構成されている。FDG は、癌細胞・肉芽組織・マクロファージのいずれにも高い集積を示すことが、オートラジオグラフィによる研究で明らかになった¹⁵⁾。腫瘍間質の割合は、腫瘍ごとに異なるが、間質への FDG 集積は、癌細胞への FDG 集積に下駄を履かせて検出し易くするという点で、メリットにもなる。しかし炎症との鑑別では問題となる。各種の活動性の炎症への FDG 集積が知られているが、これは免疫細

胞・肉芽組織への FDG 集積によると思われる¹⁶⁾。放射線治療後の炎症にも FDG が集積することがあり、残存腫瘍の診断には注意が必要である。

Met の腫瘍内分布は、FDG とは異なっている。Met は癌細胞特異的な分布を示し、肉芽組織や免疫細胞への集積は、FDG よりもはるかに少ない。Met は FDG よりも治療評価に向いている可能性がある¹⁷⁾。

癌細胞自体へのトレーサの集積と増殖の関係についての基礎研究では¹⁸⁾、増殖速度が異なる腫瘍を比較すると、増殖速度が速い腫瘍ほど FDG・Met とともに集積が高く、FDG の方が腫瘍間の差が大きい。つまり、悪性度の診断には、FDG の方が向いていることを示唆している。一方、同一腫瘍を用いて放射線治療前後の集積の変化を調べたり、培養細胞の増殖と集積の関係を調べると、FDG は生存細胞数の指標であり、Met・チミジンは増殖能をよく反映するが生存細胞数は過小評価することが判っている^{19,20)}。

臨床でも神経膠腫グレード2と3のFDG集積と、FDGが集積した部位から採取した組織の細胞密度が相関し、細胞の核異型性(悪性度)とは相関しないという報告がある。臨床データを評価する際には、どのパラメータを固定し、何を比較しているのか慎重に検討する必要がある²¹⁾。

6. 今後の展望

FDG-PET については、炎症巣への集積を鑑別し、診断精度をさらに高めることが期待されている。これを全身スキヤン法の改良・普及と組み合わせることができれば、PET の有用性は一層高まると思われる。また、鑑別診断やステージングの精度の向上により、不要な検査・手術を減らし、最適な治療方針の選択を可能にすることが考えられる²²⁾。

治療評価や再発の診断については、FDG だけでなく、Met の有用性が高いと思われるが、臨床研究はまだ不十分である。治療と関連して、ポジトロン標識抗癌剤 [¹¹C]BCNU の脳腫瘍への薬剤到達濃度を、静注時と動注時で比較した研究や、

[¹⁸F]フルオロウラシルの直腸癌肝転移巣への集積が、5FU の治療効果と相関するとの報告などがある。これらは、PET が、治療プロトコールの評価や治療予測に有益な情報を提供する可能性を示しており、今後の発展が期待されている。

7. まとめ

PET を用いることにより、形態診断では得られない腫瘍の増殖や代謝を反映した情報が得られる。種々の腫瘍で鑑別診断・ステージング・悪性度や予後の推定・治療評価・再発診断などに、PET の臨床的有用性が証明されている (Fig. 4)。今後、FDG の保険承認により PET の普及が加速され、腫瘍診断に役立つことを期待している。

謝辞：共同研究を行ってきた山田進、窪田朗子、石渡喜一、多田雅夫、伊藤正敏、藤原竹彦、福田寛、岩田錬、井戸達雄、織原彦之丞の各先生方および東北大学サイクロトロン RI センターの方々に感謝します。

本研究は文部省科学研究費補助金 (07274206, 06454320) の助成を受けた。

文 献

- 1) Kubota K, Ishiwata K, Yamada S, Kubota R, Fujiwara T, Hatazawa J, et al: C-11-labeled L-methionine for cancer diagnosis and treatment evaluation. *In* Takai K (ed.), *Frontiers and new horizons in amino acid research*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1992, pp. 687-694
- 2) 窪田和雄, 藤原竹彦, 山田 進, 伊藤正敏, 福田寛, 井戸達雄: PET の臨床 update: 胸部・腹部腫瘍への応用. *画像診断* **13**: 1254-1265, 1993
- 3) Wahl RL: Positron emission tomography: applications in oncology. *In* Murray IPC, Eil PJ, Strauss HW (eds.), *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*, Churchill Livingstone, London, 1994, pp. 801-820
- 4) Lindholm P, Leskinen-Kallio S, Kirvelä O, Någren K, Lehtikoinen P, Pulkki K, et al: Head and neck cancer: effect of food ingestion on uptake of C-11 methionine. *Radiology* **190**: 863-867, 1994
- 5) Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, Kubota R, Sasaki T, Ishii S, Senda M: Re-evaluation of amino acid PET studies: Can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? *J Nucl*

- Med **34**: 1936–1943, 1993
- 6) Ishiwata K, Enomoto K, Sasaki T, Elsinga PH, Senda M, Okazumi S, et al: A feasibility study on L-(1-Carbon-11)Tyrosine and L-(methyl-Carbon-11)Methionine to assess liver protein synthesis by PET. *J Nucl Med* **37**: in press, 1996
 - 7) Hatazawa J, Ishiwata K, Itoh M, Kameyama M, Kubota K, Ido T, et al: Quantitative evaluation of L-[methyl-C-11]methionine uptake in tumor using positron emission tomography. *J Nucl Med* **30**: 1809–1813, 1989
 - 8) Ogawa T, Shishido F, Kanno I, Inugami A, Fujita H, Murakami M, et al: Cerebral glioma: Evaluation with methionine PET. *Radiology* **186**: 45–53, 1993
 - 9) Shields AF, Graham MM, Spence AM: The role of PET imaging in clinical oncology: A current status report. *In Freeman LM (ed.), Nuclear medicine annual 1995*, Reven Press, Ltd., New York, 1995, pp.129–168
 - 10) Kubota K, Yamada S, Ito M, Yamada K, Fujiwara T, Fukuda H, et al: Diagnosis and treatment evaluation of lung cancer. *In Ochi H, Konishi J, Yonekura Y, Fukuchi M, Nishimura T, Tamaki N (eds.), Brain, heart and tumor imaging updated PET and MRI*, Elsevier, Amsterdam, 1995, pp. 119–129
 - 11) Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, Magata Y, Yonekura Y, Tanaka A, et al: Value of fluorine-18-FDG-PET to monitor hepatocellular carcinoma after interventional therapy. *J Nucl Med* **35**: 1965–1969, 1994
 - 12) Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM, et al: Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* **194**: 131–134, 1995
 - 13) Hawkins RA: Pancreatic tumors: Imaging with PET. *Radiology*, **195**: 320–322, 1995
 - 14) Ito K, Kato T, Tadokoro M, Ishiguchi T, Oshima M, Ishigaki T, et al: Recurrent rectal cancer and scar: Differentiation with PET and MR imaging. *Radiology* **182**: 549–552, 1992
 - 15) Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T: Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxy glucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* **33**: 1972–1980, 1992
 - 16) Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N: High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxy glucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* **36**: 1301–1306, 1995
 - 17) Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Takahashi T, Iwata R, et al: Methionine uptake by tumor tissue: A microautoradiographic comparison with FDG. *J Nucl Med* **36**: 484–492, 1995
 - 18) 窪田和雄: 腫瘍の増殖と代謝マーカー: PET による腫瘍診断の研究. *Radioisotopes* **44**: 505–506, 1995
 - 19) Higashi K, Clavo A, Wahl RL: Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. *J Nucl Med* **34**: 414–419, 1993
 - 20) Kubota K, Kubota R, Yamada S: FDG accumulation in tumor tissue. *J Nucl Med* **34**: 419–421, 1993
 - 21) Herholz K, Pietrzyk U, Voges J, Schröder R, Halber M, Treuer H, et al: Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. *J Neurosurg* **79**: 853–858, 1993
 - 22) 窪田和雄: 核医学が開く新時代: PET による腫瘍診断. *新医療* **22**: 62–65, 1995

Summary

Cancer Diagnosis with Positron Emission Tomography (PET)

KAZUO KUBOTA

Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

PET using ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) or ^{11}C -L-methionine (Met) enables cancer diagnosis based on higher metabolic demand of malignant tumor, that is correlated to uncontrolled cell proliferation. PET using FDG or Met is useful for differential diagnosis or staging of malignant tumor in brain, head and neck, lung, breast, adrenal, pancreas, and others. PET is also useful for detection of recurrent tumor in post-therapy

scar or necrosis in colon, lung and brain. Recently, basic studies clarified the mechanisms of tracers accumulation in tumor tissue at the microscopic level, which will be helpful for the improvement of diagnostic accuracy of PET. PET can provide useful information to improve patient management in oncology.

Key words: Positron emission tomography (PET), Tumor, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{11}C -L-methionine.