

## 《パネルディスカッション III》

## 期待される FDG 以外の腫瘍 PET イメージング製剤

## 司会の言葉

福 田 寛 (東北大学加齢医学研究所)  
藤 林 康 久 (福井大学高エネルギー医学研究センター)

FDG-PETが保険適用となり、さらにFDGが医薬品として販売されるとも聞く。腫瘍診断におけるFDG-PETの重要性はいうまでもないが、多くの症例が重ねられるにしたがって、解糖系エネルギー代謝のみを指標とすることの限界や問題点も明確になりつつある。悪性腫瘍は、高いエネルギー代謝に留まらず、活発な増殖や低酸素耐性の獲得などといった特性を有し、これらの複合的情報を得ることが腫瘍の質的診断や治療方針の選択に重要と考えられる。

院内サイクロトロンで製造されるPET用放射性同位元素として、C-11、F-18、N-13、O-15が挙げられる。標識薬剤を日常的に合成・臨床利用する場合、C-11、F-18などある程度長い半減期を持つものが現実的な選択である。C-11は、生体構成物質そのものの標識体が作れることにメリットがあり、一方F-18はそれらの誘導体化により

特定の生化学的過程のみに親和性を持つ化合物が設計できる点にメリットがある。

本パネルディスカッションでは、C-11標識製剤、F-18標識製剤のそれぞれについて、開発研究者の立場から基礎的な解説を、臨床応用の立場から腫瘍の質的診断に期待が持たれる個々の製剤に関して発表をお願いした。

C-11あるいはF-18で標識された製剤は、製造する側からみても利用する側からみても、それぞれに際立った相違があり、その選択には様々な視点が必要である。本パネルディスカッションを通じて、FDGのカウンターパートとして臨床展開し得る新しい腫瘍PETイメージング剤とはどのような性質を備えたものなのか、それを満足する候補としてどのようなものがあるのかについて、それぞれの立場から活発な論議を行いたい。

## 《パネルディスカッション III》

## 1. C-11標識薬剤の基礎

石 渡 喜 一

(東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設)

FDG-PETの腫瘍診断が一般診療になり、その有効性と問題点が一般的によく理解されるにともない、後者を補うべくいくつかの薬剤が提案され、臨床データもかなり蓄積されるようになってきた。本セッションで取り上げるC-11標識メチオニン(MET)、コリン(CHO)や酢酸(ACE)は、いずれも合成は簡単(HPLC分離作業を必要とせず、オンライン合成等で合成可能)でかつ高収率であり、薬剤としての安全性が高く、比放射能の測定等も必須でないため臨床使用が最も容易な薬剤である。METはFDGとともに初期よりPETによる腫瘍診断に使用され、肺癌や脳腫瘍の診断での有効性が示されてきた。その集積は主にタンパク質合成能によるが、メチル基転移反応の寄与も無視できない。CHOは細胞膜の脂質合成能の指標を反映する薬剤として開発された。腫瘍細胞でリン酸化され、脂質に取り込まれると考えられているが、PET測定内には脂質には至らず、ACEの方がむ

しろ脂質に取り込まれるという報告もある。ACEはこれ以外にアミノ酸や酸性代謝物等にもなり、集積機序は複雑である。半減期20分のこれらC-11標識薬剤の臨床使用上に不利な点を、F-18に置き換える試みもある。アミノ酸薬剤としてF-18標識フロロエチルチロシン(FET)では脳とともに全身の腫瘍診断も期待されているが、C-11標識メチルチロシン(MT)やそのフッ素置換体も候補薬剤である。ここで注意を喚起したい点は、METやCHO、ACEは生体成分であり、膵・肝・腸等へのそれぞれの薬剤に固有の生理的集積があるものの、放射能の腎尿路系排出がほとんどないのに対し、これらのフッ素置換体は、生理的集積は少ないがFDG同様に膀胱から排泄されることである。これらの薬剤の特徴を把握し、それぞれの施設の合成体制に合わせてFDGの次の腫瘍イメージング剤を選択していただきたい。

## 《パネルディスカッション III》

2.  $^{11}\text{C}$ メチオニン・他のアミノ酸製剤

窪田 和雄

(国立国際医療センター 第三放射線科)

FDGが極めて有用なトレーサーであることは周知のとおりである。では、 $^{11}\text{C}$ メチオニン・他の $^{11}\text{C}$ アミノ酸製剤にはどのような特徴があり、何を期待し、どのような使用例があるのか、FDGと比較しながら臨床の視点から述べたい。

$^{11}\text{C}$ メチオニンの特徴

1. アミノ酸トランスポートにより細胞（腫瘍）に集積し、徐々にメチル基転移やタンパク合成などに使用される。
2. 体内分布がFDGと異なる。脳への集積が低い—脳腫瘍の検出に有利。肝、脾に高い生理的集積—腫瘍検出は困難。尿路排泄が少ない—骨盤腫瘍の診断にメリット。
3. 組織内分布がFDGと異なり、炎症細胞への集積がFDGよりも少ない。これは腫瘍・炎症の鑑別に有利と思われるが、筆者も含めて臨床研究ではこれをうまく証明できていない。基礎研究では炎症細胞へのアミノ酸の集積は一般に糖よりも低いとされ、これは他のアミノ酸についても、ある程度共通する可能性がある。

4. 腫瘍の放射線治療後の集積の変化が早い—治療への反応の早期評価に有利。

$^{11}\text{C}$ メチオニンが臨床で最も広く用いられているのは脳腫瘍の診断で、FDGが保健適応となりPETが普及した現在でも non-FDG PETへの脳外科からの要望は強い。

治療評価については、我々は以前肺がんの治療評価を発表したが、最近では粒子線治療の評価に放医研で臨床研究が施行され、成果を上げている。

子宮癌など骨盤内腫瘍の診断も臨床研究が報告されているが、PET-CTにより正確な形態情報との対応が可能になった現在、骨盤内腫瘍の診断にメチオニンにメリットがあるかどうか疑問である。肝・脾の生理的集積も転移の診断には障害になる。

非生理的なアミノ酸は一般に肝・脾への集積が低く、生理的アミノ酸と微妙に体内分布が異なる。炎症への集積が低ければなお良い。我々は体内分布の特徴および $^{18}\text{F}$ 標識体の合成が容易であることも視野に入れ、 $^{11}\text{C}$ -O-メチルチロシン (OMT)を開発し、臨床研究を進めている。

## 《パネルディスカッション III》

3.  $^{11}\text{C}$ -Cholineを用いた腫瘍イメージング

鳥塚達郎

(県西部浜松医療センター, 先端医療技術センター)

$^{18}\text{F}$ -FDGを用いたPET検査はさまざまな悪性腫瘍の診断や治療効果判定において臨床的に有用であるが、FDGでは正常脳や膀胱内の高い放射能のバックグラウンドが脳腫瘍や骨盤部腫瘍の描出に影響を与えるという問題点が指摘されている。

$^{11}\text{C}$ -Cholineは1997年に脳腫瘍の診断薬剤としての初めて臨床的有用性が報告された。Cholineは細胞内に取り込まれるとリン酸化されてPhosphatidylcholineとなり、細胞膜リン脂質の生合成に深く関与している。すなわち、膜増殖の活発な腫瘍細胞ではCholineのリン酸化を触媒するCholine Kinaseの活性が亢進しており、Cholineの集積の程度は腫瘍細胞の増殖能を反映しているとされている。

Cholineを用いたPETの長所としては、血液中からの消失速度が速く、静注5分後から撮像を開

始できるので、FDGよりも検査時間を短縮できることがあげられる。また、Cholineは脳への生理的集積が極めて低く、空腹状態では尿への排泄が少ないために、FDGでは生理的集積が問題となる脳腫瘍や骨盤部の膀胱周囲の腫瘍の診断に適している。特に脳腫瘍の再発病変と放射線壊死との鑑別診断や前立腺癌の再発転移巣の診断には有用性が高い。しかし一方では、Cholineは肝臓、膵臓、十二指腸、脾臓への生理的集積が高いため上腹部領域の腫瘍診断には不向きであるという欠点やFDG同様に炎症組織にも集積するという問題点も指摘されている。

今回は、当施設で経験した脳腫瘍、肺癌、前立腺癌、子宮癌などの症例を提示し、CholineとFDGの病変描出能の比較検討についても報告する。

## 《パネルディスカッション III》

4. 泌尿器科領域腫瘍における  $^{11}\text{C}$ -Acetate PET イメージング

大山伸幸<sup>1</sup>, 三輪吉司<sup>1</sup>, 秋野裕信<sup>1</sup>, 横山 修<sup>1</sup>, 山本和高<sup>2</sup>,  
岡沢秀彦<sup>2</sup>, 藤林康久<sup>2</sup>, 米倉義晴<sup>2</sup>, Tom R. Miller<sup>3</sup>,  
Farrokh Dehdashti<sup>3</sup>, Barry A. Siegel<sup>3</sup>, Adam S. Kibel<sup>4</sup>,  
Gerald L. Andriole<sup>4</sup>, Michel J. Welch<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>福井大学 泌尿器科, <sup>2</sup>福井大学高エネルギー医学研究所,

<sup>3</sup>ワシントン大学 マリンクロット放射線研究所, <sup>4</sup>ワシントン大学 泌尿器科)

【目的】近年、限局性前立腺癌に対する根治療法のPSA再発は臨床的に問題となっている。すなわち、再発病変が前立腺床に限局していれば局所放射線療法の適応となるが、すでに遠隔転移を有していれば内分泌療法が選択される訳で、PSA再発時点においてより効果的な治療法を選択するには正確な病変診断が欠かせない。われわれはこのような患者において $^{11}\text{C}$ -acetate (AC)を用いたPETイメージングが再発病変の検出に有用であるかを、従来より腫瘍イメージングに用いられているFDG PETと比較検討した。【方法】2群のPSA再発患者を対象とした。A群：前立腺全摘除術後の患者30名、B群：放射線療法後の患者16名、である。1110 MBq (30 mCi)の $^{11}\text{C}$ -acetateを投与後に全身PETスキャンを施行した。引き続き、555 MBq (15 mCi)のFDGを投与し全身PETスキャンを施行した。PETイメージの解析は、前立腺床、骨盤内リンパ節、傍大動脈リンパ節、その他の部位(骨、軟部組織)のそれぞれの部位について、トレーサーの異常集積の有無を評価した。PETイ

メージングの結果と、CT、骨シンチ、生検の結果も比較検討した。【結果】対象患者46名中27名(59%)でAC PETに陽性所見を、8名(17%)でFDG PETに陽性所見を認めた。これら陽性所見の中で、CTや生検などの結果などから再発を強く示唆する病変に限って検討しても、AC PETでは14名(30%)、FDG PETでは4名(9%)が陽性と診断された。一方、CTは対象患者の22名に施行され、3名(14%)にリンパ節転移を示唆する所見を認めた。また、血清PSA > 3 ng/mL患者22名の内12名(55%)でAC PET陽性、一方PSA levels ≤ 3 ng/mLでは24名の内AC PET陽性は1名(4%)であった。【結論】AC PETは前立腺癌再発患者における再発部位検出においてFDG PETに比較して優れた診断能を示した。また、当施設における未治療前立腺癌、腎癌、および尿路上皮癌に対するAC PET診断の経験例についても供覧し、それぞれの腫瘍に対するAC PETのイメージングの長所、短所などについても併せて検討する予定である。

## 《パネルディスカッション III》

## 5. F-18 標識製剤の基礎：FLT の効率的製造法について

籙野 健太郎

(国立長寿医療センター研究所)

3'-deoxy-3'- [<sup>18</sup>F]fluorothymidine (FLT) は腫瘍細胞増殖能のマーカとして期待されている。ここでは比較的困難とされる FLT の標識合成について概説する。

下記に代表的な2例を紹介する。1はノシル基とフッ化物イオンの交換反応による。比較的高濃度の原料(40mg/2mL)を高温で反応させることが必要とされるので、反応液をよく封じ込めるデッドボリュームの小さい反応器がもとめられる。脱離基については別に検討され、ノシル基より反応性に勝るトリフレート基は不安定であることがわかっていて、ピリミジン環上の窒素は保護が必要という意見と必要ないという意見がある。

一方、2は3'位の水酸基とピリミジン環の間に形成した環構造をフッ化物イオンによって開環することによって標識する方法であり、1に比べより苛酷な反応条件が要求される。フッ素化と平行して原料の分解も進行し、10分以上の加熱では原料が全て失われるため、反応時間の延長や昇温も収率の向上にはつながらないと思われる。

1は入念に反応条件の最適化を行っており、これを実際に行うためには合成装置など環境に応じた再検討が必要と思われる。一方、2はより苛酷な反応を用いるため、合成操作に困難が予想される。どちらの原料も市販されている。

	1	2
原料	3-N-Boc-5'-O-dimethoxytrityl-3'-O-nosyl-thymidine	5'-O-(dimethoxytrityl)-2,3'-anhydrothymidine
フッ素化試薬	[APE/K][ <sup>18</sup> F]*	[APE/K][ <sup>18</sup> F]*
溶媒、温度、時間	CH <sub>3</sub> CN、150°C、100sec	DMSO、170°C、10min
加水分解試薬	1N HCl	1N HCl
温度、時間	105°C、300sec	100°C、1min
全合成時間	60 ± 5min	60min
放射化学的収率	50.5 ± 5.2% (EOB)	32% (EOB?)

\*APE; aminopolyether (Kryptofix®222, Merck, Germany)

## 文献

1. Oh SJ, Mosdzianowski C, Chi DY, et al, Nucl Med Biol 2004; 31; 803-9.
2. Cleij MC, Steel CJ, Brady F, et al, J Labelled Compds Radiopharm 2001; 44; Suppl 1 S871-3.



## 《パネルディスカッション III》

## 6. FLT-PETによる悪性腫瘍の診断

佐賀恒夫, 東 達也, 石津浩一, 河嶋秀和, 富樫かおり

(京都大学大学院医学研究科 画像診断学・核医学科)

フッ素-18で標識したチミジン誘導体(3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluorothymidine, FLT)は細胞内に取り込まれると、チミジンキナーゼ-1(TK1)の作用によりリン酸化され(FLT-MP)、その状態で細胞内にトラップされる。細胞のTK1活性は増殖能に強く関連しており、FLTの集積性から、細胞の増殖能を推定可能と考えられる。腫瘍組織に集積したFLTを、ポジトロン断層法(PET)を用いて感度良く、定量的に検出するFLT-PETにより、悪性腫瘍の増殖能を非侵襲的に捉えることが可能で、腫瘍の悪性度診断、治療効果判定に有用と期待されている。

健常人にFLTを静脈内投与すると、肝臓、骨髄、腎・尿路系への強い集積が認められる。従って、FLT-PETにより、肝・骨転移の評価は困難と考えられ、FDG-PETで行われているような悪性腫瘍の全身検索(ステージング)には不向きと考えられる。一方、正常脳実質や肺野・縦隔への集積は非常に低く、これらの領域の悪性腫瘍の評価には有用と考えられる。これまで、実験動物での検討に加え、肺癌、食道癌、乳癌、大腸癌等を対象にした臨床研究が行われ、FLTの細胞増殖マーカーとしての有用性(悪性度診断能、他の細胞増殖マ-

ーカーとの関連、治療効果の早期判定における有用性等)が検証されてきた。当初、FLTは放射性薬剤の収率が悪く、日常臨床への応用に向けての大きな妨げとなっていたが、現在では収率の改善した自動合成システムも開発・報告されている。

当院でも、2002年秋より倫理委員会の承認を受けて、脳腫瘍、肺癌、膀胱癌患者に対し、FLT-PETの臨床的検討を行ってきた。脳腫瘍において、FLTの集積は腫瘍の悪性度を反映し、腫瘍組織における細胞増殖マーカー(MIB-1)の発現と相関する傾向が見られた。しかし、脳腫瘍へのFLT集積には、血液-脳関門の破綻の影響が大きく、MRIで良く造影される低悪性度の腫瘍や肉芽腫においてもFLTの高集積を示すものが経験され、脳腫瘍に対するFLT-PETの限界と考えられた。治療効果判定においても、脳腫瘍や膀胱癌の治療中または直後にFLTの腫瘍への集積は低下を示し、その有用性が示唆された。

未だ悪性腫瘍の診断法として確立されたものではないが、FLT-PETによりFDG-PETとは異なる貴重な情報が得られ、更なる検討が期待される。

## 《パネルディスカッション III》

7. 新低酸素細胞イメージング剤<sup>[18F]</sup>FRP-170の開発と臨床応用

高井良尋<sup>1</sup>, 金田朋洋<sup>2</sup>, 袴塚 崇<sup>2</sup>, 岩田 錬<sup>3</sup>, 船木善仁<sup>3</sup>, 古本祥三<sup>4</sup>,  
仲田栄子<sup>4</sup>, 工藤幸司<sup>4</sup>, 山田章吾<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>東北大学 保健学科, <sup>2</sup>量子診断科, <sup>3</sup>サイクロトロン・RIセンター,  
<sup>4</sup>先進医工学研究機構, <sup>5</sup>放射線腫瘍科)

**【目的】** 低酸素細胞増感剤としてポーラ化成研究所で開発されたニトロイミダゾール化合物である RP-170 (1-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl-2-nitroimidazole) を<sup>18</sup>Fで標識した<sup>[18F]</sup>FRP-170のマウスでの基礎データ(臓器および腫瘍集積、オートラジオグラフィ)、正常ボランティアでの代謝解析、初期臨床応用について。  
**【方法】** <sup>[18F]</sup>FRP-170約20 μCi/0.1mlを、扁平上皮癌ないし線維肉腫を移植した担癌 WHT/Ht albinoマウスの尾静脈より投与し、10、30、60、120分後のbio-distributionを求めた。血流のイメージとして<sup>[14C]</sup>IAP(iodoantipyrine)を用い double-tracer autoradiographyを行った。正常ボランティア4名に対し、5mCiを投与し経時的に静脈より採血し放射能測定、代謝解析を行った。また、再発食道癌患者他8名の癌患者に協力を頂き、初期臨床応用として<sup>[18F]</sup>FRP-170のPET画像を撮像した。

**【結果】** Bio-distributionでは腎、肝で腫瘍以上の取り込みを示したが、他の臓器では腫瘍以下で画像化が可能と思えた。腫瘍/血液比は扁平上皮癌で1.97(1.36~2.90)、線維肉腫で2.50(1.72~3.60)であった。double-tracer autoradiographyによって<sup>[18F]</sup>FRP-170と血流の分布がミラーイメージとなることが示された。正常ボランティアでの血中放射能は約5分で半減し、15~30分間で代謝分解された。患者によるPET画像ではリンパ腫や小細胞肺癌など放射線感受性の高いもので腫瘍/筋肉比が1.0前後、再発食道癌、悪性神経鞘腫などで1.25~2.14であった。

**【結論】** <sup>[18F]</sup>FRP-170は腫瘍内の明らかに血流の減少している部位において取り込みが増加し低酸素細胞に効果的に取り込まれると思われる。初期臨床PET画像の解析では、将来的に放射線感受性と腫瘍/筋肉比との間に何らかの相関が認められる可能性があることが示唆された。