全身骨病変検索検査としての ^{18}F-fluoride ion PET の有用性の評価と，骨シンチグラフィとの比較

代表：宇野　公一（西台クリニック）

メンバー：井上登美夫（横浜市立大学）
遠藤　啓吾（群馬大学）
日下部きよ子（東京女子医科大学）
村上　康二（獨協医科大学）
吉川　京燦（放射線医学総合研究所）
井戸　達雄（日本アイソトープ協会）
久保　敦司（慶應義塾大学）
竹田　　寛（三重大学）
山口慶一郎（仙台厚生病院）

1.　研究目的

^{18}F-fluoride ion をトレーサとする全身骨 PET 検査 (以下骨 PET) は，全身の骨病変を一度に評価できる検査法であり，骨シンチグラフィよりも高い空間分解能と病変検出感度が得られるとする報告も見られる．しかし，国内ではいまだ保険適応にならず，一般の臨床に用いることはできない．本研究の目的は，骨 PET の有用性を骨シンチグラフィと比較評価し，骨疾患の PET イメージング製剤として臨床応用の可能性を示すことである．

2.　研究を必要とする歴史と背景

^{18}F-fluoride ion は 1962 年に Blau らによって bone-imaging agent として発表され，1972 年に FDA に承認される．以降，骨 PET として広く使用されていた．

しかし，1971 年に Subramanian が ^{99m}Tc 高リン酸化合物を開発し，γ-カメラ，^{99}Mo/^{99m}Tc ジェネレータ，Tc 製剤のキット化の普及に伴い，^{99m}Tc 高リン酸化合物 (特に ^{99m}Tc-MDP) が骨イメージング製剤のスタンダードとなり，骨 PET は衰退した．

1990 年代前半に γ-カメラと比較し高解像度，高感度な PET 装置が登場し始め，また FDG の普及により，^{18}F-fluoride ion の運用，導入も簡便になったことにより，再び骨イメージング製剤として骨 PET が注目され始めた．

全身のがんの転移検索検査として唯一保険で承認されている FDG-PET はきわめて有用であるが，骨病変の検出，特に造骨性骨転移の検出では偽陰性を示す可能性が高く，FDG-PET のみでは不十分な場合があり，骨シンチグラフィがいまだ必要とされている．

骨 PET は全身の 3 次元断層画像が容易に得られ，注射後 1 時間以内に撮像が可能で，骨シンチグラフィより検査時間が短縮できるため，患者の負担を軽減させることができる．サイクロトロンを保有する施設では ^{18}F-fluoride ion の合成装置を導入するだけで検査が可能になるため，PET 施設が多数稼動しているわが国では骨 PET 検査を普及させることは容易である．本検査の有用性についてのエビデンスを構築し，保険適用になるための根拠を示すことが重要であると考えられる．

3.　研究結果

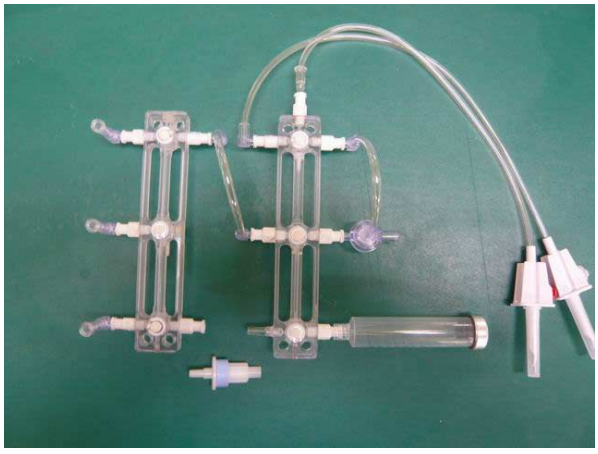
(1)　まず研究に先立ち，合成装置はユニバーサル技研株式会社，JFE エンジニアリング株式会社および住友重機械工業株式会社の 3 社が参加してそれぞれ独自に作成した (図).

^{18}F-fluoride ion は ^{18}O-濃縮水に陽子を照射して ^{18}O(p,n)^{18}F の核反応で作られ，陰イオン交換樹脂カラムを通過させることによって樹脂に吸着する．吸着させたカラムに溶離液として注射用生理

JFE 社製 NaF 合成装置

住友重機社製 NaF 合成装置

JFE 社製合成装置用キット



ユニバーサル技研社製 NaF 合成装置

^{18}F-NaF　回収時間：5 min　回収率：95%
^{13}N-アンモニア　回収時間：3 min　回収率：95%

食塩水を流して ^{18}F-フッ化ナトリウム水溶液ができるが，ターゲットが Nb，Ag や Ti フォイルにより種々の金属不純物が混入する．

西台クリニックでは Ti を用いていたため，プロダクトバイアル中の不純物を Ge 半導体検出器で測定し，それを取り除く方法を検討した．7 日間放置後の生成バイアル中の不純物の測定の結果，半減期 16 日の ^{48}V が同定された．これを取り除くために SEP-Pak Accel QMA plus (陰イオン交換樹脂) カラムの調整方法を検討した．$NaHCO_3$ (市販品 7%) を使用しないと ^{18}F-NaF の回収量を減らすことなく ^{48}V の混入を半分以下に減少できた．最近のサイクロトロンは Nb ターゲットが多く使われているため，今後は各社とも Nb ターゲットに対応させることとし，溶離液の濃度や種類，超短半減期の不純物の計測，廃液中の ^{51}Cr などの問題を検討する必要があると思われた．

また医療機器申請に必要な生物学的安全性試験については，急性全身毒性，亜急性毒性試験について今後実施することにした．

(2)　それぞれの合成装置を使用する 3 施設 (横浜市立大学，仙台厚生病院および西台クリニック) で研究の実施につき倫理委員会の承認を得た．次に現在までに報告された関連文献を収集した．3 施設において，^{18}F-fluoride ion は Nb ターゲットに統一して研究を行うこととし，GMP に準拠した形の製造管理基準書・品質管理基準書に則り製造することにした．

臨床症例のケースカードを作成し，3 施設の結果を集計した．67 症例 (平均 60 歳) に骨 PET または骨 PET/CT を実施した．その内訳は，転移性骨腫瘍 31 症例，原発性骨腫瘍 10 症例，その他 26 症例であった．溶骨性病変 34 例，造骨性病変 10 例すべてに集積した．すべての検査で骨 PET の臨床的有用性が示され，安全性においても国内外において有害事象は皆無であった．文献では体重 20 kg 以下の小児の場合では若干骨 PET の被曝量が大きいが全体的に骨 PET と MDP の骨シンチグラフィで被曝量に大差はない．骨表面への被曝は骨シンチグラフィ，膀胱壁への被曝は骨 PET が大きい．

以上の結果から骨シンチグラフィと比較して，骨 PET は高分解能で検出感度も優れており，より検査時間が短く患者負担の少ない検査法であることが実証できた．

この臨床結果を基に今年，日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会において成熟技術として認定した放射性薬剤に加えられた．

4. 結　　論

骨 PET は高分解能で検出感度も優れており，より検査時間が短く患者負担の少ない検査法であり，特に転移性骨病変の検出に優れている．また PET/CT を用いることでさらに高精度の検索が可能になる．しかし運用上の利便性，費用対効果，被曝などの問題もあり，今後検討が必要である．

この研究により，1) 合成装置メーカーの統一基準が得られ，今後各社が同時に薬事承認を取得できること．2) わが国のサイクロトロン設置施設で，この成熟薬剤が米国同様 multi-center clinical trial を行い，高度医療評価制度を導入して FDG との混合診療，さらには保険適応の実現へ持って行ければ，今後の PET 薬剤の開発指針になるであろう．

Report from JSNM Working Group 2007

Evaluation of a Utility of ^{18}F-Fluoride Ion PET as a Systemic Bony Lesion Search Examination and Comparison with Bone Scintigraphy

Kimiichi Uno (Nishidai Clinic), Tomio Inoue (Yokohama City University), Tatsuo Ido (Japan Radioisotope Association), Keigo Endo (Gunma University), Atsushi Kubo (Keio University), Kiyoko Kusakabe (Tokyo Womens Medical University), Kan Takeda (Mie University), Kouji Murakami (Dokkyo Medical University), Keiichiro Yamaguchi (Sendai Kousei Hospital) and Kyosan Yoshikawa (National Institute of Radiological Sciences)

付　記

本ワーキンググループの遂行にあたり以下の諸氏のご協力に深く感謝いたします.

鳥塚莞爾（京都大学），雫石一也，川口将司（横浜市立大学），中村吉秀（日本アイソトープ協会），山崎茂樹，畔柳陽一（JFE エンジニアリング株式会社），川野隆，田中明（ユニバーサル技研株式会社），藤井市郎，片岡昌治（住友重機械工業株式会社），廣川幸雄（日本メジフィジックス株式会社），佐々木基仁（GE 横河メディカルシステム株式会社），渡邉博子，望月芳和（西台クリニック）.