

[6] 新しい腫瘍 PET 発展への期待

窪田和雄

国立国際医療センター・第3放射線(核医学)科

1. 新しいトレーサーの開発への期待。

PET 腫瘍診断の現場の視点から、これからの腫瘍 PET の発展に期待することとして3つの大きな課題について自由な立場で考察をしてみたい。

FDG-PET 検査の本邦における保険適応から2年が経ち、製薬会社からの FDG の販売もま近に迫り、FDG-PET は研究から実用へ、そして医療ビジネスのツールになりつつある。しかし、FDG は数々の非特異的な集積や、炎症への集積など問題も少なくないトレーサーであり、post-FDG への期待も少なくない。ここでは、脳への生理的な集積の少ないアミノ酸やコリンなどにより脳腫瘍を診断するというような、体内分布特性の違いを利用した診断については、周知の事実でありコメントしない。腫瘍特異性が高く、腫瘍にしか集積しないトレーサーが理想だが、現実のヒトの癌の性質を考えると、そのような薬剤が簡単に見つかるとは思えない。これまで研究された数々の炎症に集積しないトレーサーは、おしなべて腫瘍集積も低くなる傾向がある。投与後、腫瘍に取り込まれて何らかの機構でトラップされ、一定時間安定した集積が続くのが理想だが、集積が安定すればするほど、治療後の反応性は悪くなる。言うまでもなく、総合力で最も優れているのが FDG であり、これを越える薬剤は、過去四半世紀だれも作ることができなかった。癌の生化学の研究の歴史を考えても、FDG を越えるスーパースターの出現の可能性は低い。今後期待する薬剤は総合性ではなく、特別な治療の効果予測など、何らかの治療方針に直結する情報をもたらすような特技を有する薬剤ではなかろうか。言葉を変えれば切れ味の良いワンポイント・リリーフの開発が期待されるのではないだろうか。炎症に入っても良い。腫瘍集積が低くてもわかりさえすればよい。FDG 以上に新たな病巣を見つける必要はない。ただし、既知の腫瘍に入るか入らないかが治療方針に直結する。そのような一点だけずば抜けた特徴がある薬剤を指標とした、個々の腫瘍の個性に合わせた治療戦略の成否が、今後の癌化学療法の実現と核医学を結びつける鍵となるのではないだろうか。

2. 新たな PET マシンの開発への期待。

腫瘍を疑われている患者にとっては、たとえば ^{18}F の20mCiと5mCiは意味のある差ではなく、高感度は必須条件ではない。CT など形態画像との融合は既に実現した。限界に挑む高解像力こそが重要になる。高解像力で広い撮影範囲をカバーするには極めて多数の検出器が必要となり、現実的でない。そこで、少ないアーチファクトで短時間で全身像をカバーできる機動性が事項に述べる問題をクリアするために重要になると考える。

一方、本邦特有とも言えるべき事情として、自由診療による健康診断がある。既に多数の中小の施設が大勢のお客を集め、さらに大規模な施設も営業を初め、PET バブルともいえる状況である。健診用の PET は、健康な人を検査することを考えると、出来るだけ少ない投与量で3次元データ収集などをフルに生かし、定量性よりもコントラスト、病巣検出感度を極力上げる工夫が重要になると思う。

3．新たな画像処理プログラムへの期待。

ここで問題としたいのは、トレーサー集積の高低に加えて、時間経過の要素をなるべく短時間の、少ない撮影回数で抽出し、画像化するような撮像法と画像処理である。FDG PET における遅延像を念頭に置いている。FDG-PET の全身像に、集積の高低に加えて、時間経過の増減のパターンを組み合わせた画像表示は、腫瘍と非特異的な集積の識別に有用ではないかと期待される。もちろん、全身のダイナミック撮影は不可能であり、これに代わるものが望まれるのである。現行のベッドを移動しながら一定時間をかけての撮像を、たとえば投与30分後から20分の全身撮像を連続3回。正味寝ている時間は1時間。これで2-3時間後くらいまでのトレーサー分布の変化を予測し、腫瘍らしい集積動態を抽出し画像化する。一般核医学ではかつて Factor Analysis と言われる薬剤の集積動態に着目した画像解析が研究された時代があった。PET でもこのくらいのことはやってみても良いのではないと思う。以下に、上記の画像解析の根拠となる FDG 遅延像について我々の研究および現状を述べる。

4．FDG-PET 遅延像による腫瘍診断精度向上の研究。

FDG を投与してから 50-60 分で撮像するというよく行われているプロトコールは、脳の糖代謝の定量の研究に由来するものである。腫瘍の糖代謝の特性は若干異なる。FDG 腫瘍集積のピークは、大半の腫瘍で1時間ではなくもっと遅いと考えられる。Hamberg は肺癌 8 名の FDG 集積のプラトーの平均は 298 分であると報告した。Lowe は Dynamic study をおこなったが肺癌 10 名について投与 2 時間半でまだプラトーに達していなかった。

我々は、肺癌、悪性リンパ腫など 17 名の悪性腫瘍、5 名の良性疾患について、FDG 投与 1 時間後から約 20 分かけて撮像した全身像、および投与 2 時間後から撮像された全身像により、腫瘍及び正常組織への FDG 集積の時間変化を調べた。肺癌原発巣、縦隔リンパ節転移、頸部リンパ節転移、大腸がん、悪性リンパ腫などの病巣では 1 時から 2 時間にかけて、15%から 35%まで様々な範囲で悪性腫瘍への FDG 集積は増加していた。これに対し、正常組織では腎への集積の低下が最も大きく平均-22%、肝や縦隔、上腹部などでも-12~-15%の範囲で 2 時間目で集積が低下していた。また、良性腫瘍でも集積の低下が見られた。この結果、腫瘍・バックグラウンドのコントラストは、1 時間後よりも 2 時間後で著明に上昇した。悪性腫瘍病巣の検出感度は、1 時間後は 48/53(92%)対し、2 時間後には 52/53(98%)に上昇した。この研究の結果、肺癌などの腫瘍診断については FDG 投与 2 時間後に撮影したほうが、高い病巣検出感度を得られることがわかった。ただし、サルコイドーシスの一例でも悪性腫瘍と同様な時間変化を示したことから、炎症との鑑別診断能は上昇しない可能性があり、今後の研究が更に必要であると考えられた。

詳細は略すが、我々は頭頸部癌の放射線化学療法後の再発診断においても、FDG の遅延像と MRI/CT を比較検討した。FDG-PET の遅延像は再発診断において、MRI/CT よりも有意に高い診断精度を示し、再発診断においても遅延像が有用であることを明らかにした。

腫瘍の種類により、また患者により様々であるが、これまで我々以外にも幾つもの研究が報告され、乳癌、肺癌、頭頸部癌、軟組織腫瘍、転移性肝癌では投与後 1 時間半ないし 2 時間の方が、肝癌では 3 時間の方が腫瘍は良好に描出され診断精度は高いと報告されている。また、肝癌の場合ヘキソキナーゼ活性と 3 時間後の FDG 集積に良い相関関係があったと報告されている(3)。例外は原発性肝腫瘍で、これは 1 時間のほうが良いと報告されている。対象疾患にもよるが、可能なら 1.5-2.0 時間の撮影の方が良い結果が得られると考えて間違いない。遅めの撮像時間を薦める理由は、腫瘍集積のピークの問題だけでは

ない。我々の研究でも明らかなように大半の正常組織へのFDG集積のピークは、1時間未満のかなり早い時間帯にあり、遅ければ遅いほどバックグラウンドの正常組織の放射能は低下する。腎などからのFDGの排泄も2時間後には低下している。このため腫瘍/バックグラウンドのコントラストの上昇が期待できる。また、遅い撮像では尿路の放射能が低下するため、腹部リンパ節転移などの病巣と尿管の鑑別にも有効である。実際に腫瘍診断では投与90分後の撮影をルーチンとしている施設もある。ただし、撮像時間を遅くすると問題もある。効率的なPETの撮像スケジュールを組むのが大変になる。投与から検査終了までの時間が長くなるので患者の待ち時間が長くなり、待たせる人数も増え、広い待合室も必要になる。あまり遅いと放射能の減衰も大きく、画像のノイズが増加するなどの問題がでてくる。このため1時間の画像で問題があると判断された患者にのみ、2時間像を部分的に追加するというのがより実際的であり、現在いくつかのPET施設で採用されている。

このように、FDG集積の時間経過を考慮に入れた撮像は有効であるが、短時間の撮像で、時間経過を予測し、これを画像に反映することができれば、実用性の高い腫瘍画像抽出プログラムが出来るのではないかと考察する。

参考文献

- 1) Kubota K, et al. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumor detection. Eur J Nucl Med 2001;28:696-702.
- 2) Kubota K, et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:590-595.