

Title	PET画像の現状
Author(s)	井上, 登美夫
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1999, 59(13), p. 737-744
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16970
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

PET画像の現状

井上登美夫

群馬大学医学部核医学教室

Present Status of PET Images:
Clinical FDG PET in oncology

Tomio Inoue

The clinical application of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG PET) in the field of cancer diagnosis is expanding rapidly. FDG PET has been proven to be a clinically useful tool for the detection and staging of malignant tumors, differentiation of mass lesions, and follow-up and monitoring of malignant diseases after treatment. Several factors relating to the clinical spread of FDG PET, including the simplification of FDG production, establishment of an FDG delivery system, shortening of the data acquisition time for whole body imaging, development of a coincidence gamma camera, and reimbursement from medical insurance, are reviewed and discussed in this article. PET oncology currently has greater potential as a result of the development of new radiopharmaceuticals based on the tumor characteristics of biochemical and genetic processes. The recent development of clinical FDG PET might be simply a stepping stone for the development of more advanced PET oncology in the near future.

Research Code No.: 705.9

Key words: PET, FDG

Received Aug. 10, 1999

Department of Nuclear Medicine, Gunma University School of Medicine

本論文は第58会日本医学放射線学会学術発表会(1999年4月)の教育講演において、「PET画像の現状」の演題で発表されたもので、日本医学放射線学会誌編集委員より執筆依頼した。

はじめに

PETはX線CTとほぼ同じ時期1970年代に開発されたが、その後この2つのモダリティのたどった運命は大きく異なっていた。X線CTは爆発的に普及し、さまざまな改良がなされ、医学の分野に与えた功績は計り知れないものがあった。その開発者である英国EMI社のHunsfieldと米国の数学者Cormackはノーベル医学生理学賞を受賞している。一方、PETは超短半減期核種を扱うために病院内にサイクロトロンや合成装置が必要であり、さらに通常のガンマカメラとは異なる特殊な検出器を使ったポジトロンカメラが必要であるといった面で、高額な設備を備えなくてはならなかった。さらに医師と放射線技師のみならず、PET製剤を合成する薬化学者やコンピュータサイエンティストといった多くのスタッフが検査現場にかかわらなくてはならない人的な面でも、多くの負荷がかかる検査であった。このような理由から、PETはその有用性は分かっていたが、遅々として普及しない状況が続いていた。その間にMRIも開発され広く普及し、臨床応用と普及度についてPETはCTとMRIに大きく水をあけられていた。

しかしながら、最近PETはにわかに臨床面での普及が期待されはじめ、あらためて注目されるようになってきた。本稿では臨床面で特に普及が期待されている“癌診断のFDG PET”を中心にその基本的な原理とFDG-PET画像の現状およびクリニカルPET普及のための要因について概説する。

FDG PETの原理

FDGはfluoro (^{18}F で標識されフッ素化された)deoxy(デオキシ; 酸素原子を一つとった状態)glucose(グルコース, ブドウ糖)の略である。化学構造上はC-2の位置の-OH基が ^{18}F に置き換えられた形で、グルコースと極めて酷似した構造である。FDGはブドウ糖と類似の体内挙動をとる。生体内に投与されたFDGはブドウ糖と同じ輸送担体によって細胞膜を輸送され、解糖系の最初の酵素であるヘキソキナーゼによって6-リン酸化され、FDG-6Pとなる。この代謝過程まではブドウ糖と同じである。ブドウ糖はさらに解糖系のプロ

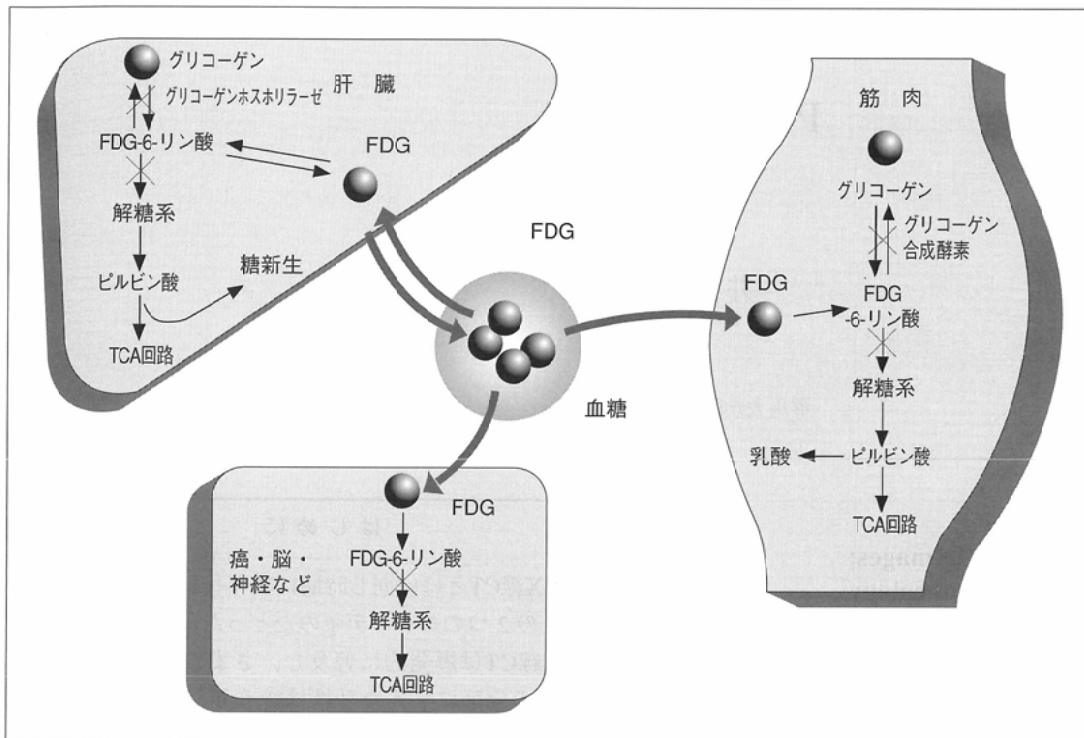


Fig. 1 Schema of the *in-vivo* FDG metabolic pathway. FDG is trapped after its phosphorylation, a characteristic that is well suited to whole body PET imaging.

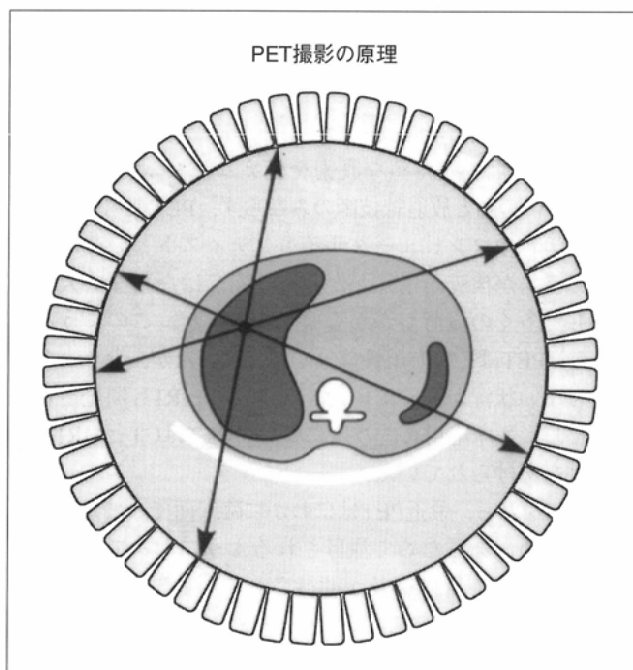


Fig. 2 Schema illustrating the principle of positron emission tomography. Image reconstruction is based on coincidence detection of annihilation photons originating from the positron emitter.

セスを進みTCA回路に入っていく。筋肉、肝臓などの臓器ではさらにグリコーゲン合成過程に進む経路も存在する。これに対しFDGはFDG-6Pとなった後、解糖系酵素の基質とならない。そこでヘキソキナーゼによる反応の逆の反応を司る脱リン酸化酵素の働きが極めて弱い組織、たとえば、脳、癌組織、心筋などではFDG-6Pほどの代謝経路へも進めず、代謝トラッピングと呼ばれる状態になり、PETで撮像しやすい状態となる (Fig. 1)。

生体内臓器のうち脳は神経細胞のエネルギー源としてブドウ糖を使用するため、FDG集積の高い臓器の代表である。FDGの集積性が神経活動と関連することから、古くからFDG PETは脳代謝の研究に用いられてきた。一方、癌細胞もブドウ糖消費量が高いことが知られており、FDGも腫瘍によく集積する。癌組織と周囲の正常組織のブドウ糖消費量の差がFDG PET上のコントラストとして画像の上に表示される。FDGのF-18が陽電子崩壊した時に2つの511KeVの消滅光子(ガンマ線)が180度反対方向に発生する。この2つの光子が対向する検出器に同時に入射してきた時の情報から横断面像を再構成する (Fig. 2)。この同時計数法といわれるデータ収集法がPET画像を作成する基本的な手法である。

FDGの病巣への集積度を示す半定量的指標として standardized uptake value (SUV) が一般的に使われている。SUVは投与したFDGが体内に均等に分布したときの放射能濃度を1としたときの、病巣部のFDG集積濃度の比率を意味する指標である。実際には人の比重を1と仮定して、体重、投与FDG放射能量、病巣部のPET値の3つのファクタから計算する (Fig. 3)。実際の計算ではFDG投与量を測定するキュリメータとPET値の間の校正定数で補正してから計算する。体表面積補正や血糖値補正をした方が精度が高い指標となるが、補正しないSUVでも十分臨床的には役立つ。

FDG-PET全身像の正常像

FDG-PETの癌診断の基本は異常集積像を見つけることである。そのためには、生理的なFDG集積すなわち正常像を

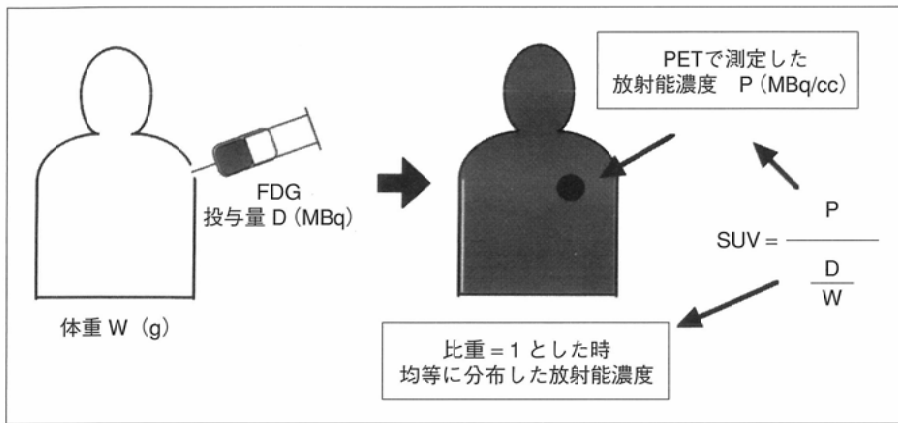


Fig. 3 Concept of standardized uptake value (SUV). SUV implies the amount of tracer concentration in the lesion in comparison with that in the body when the total amount of injected tracer is distributed homogeneously *in vivo*, if the specific gravity of the human body is assumed to be one.

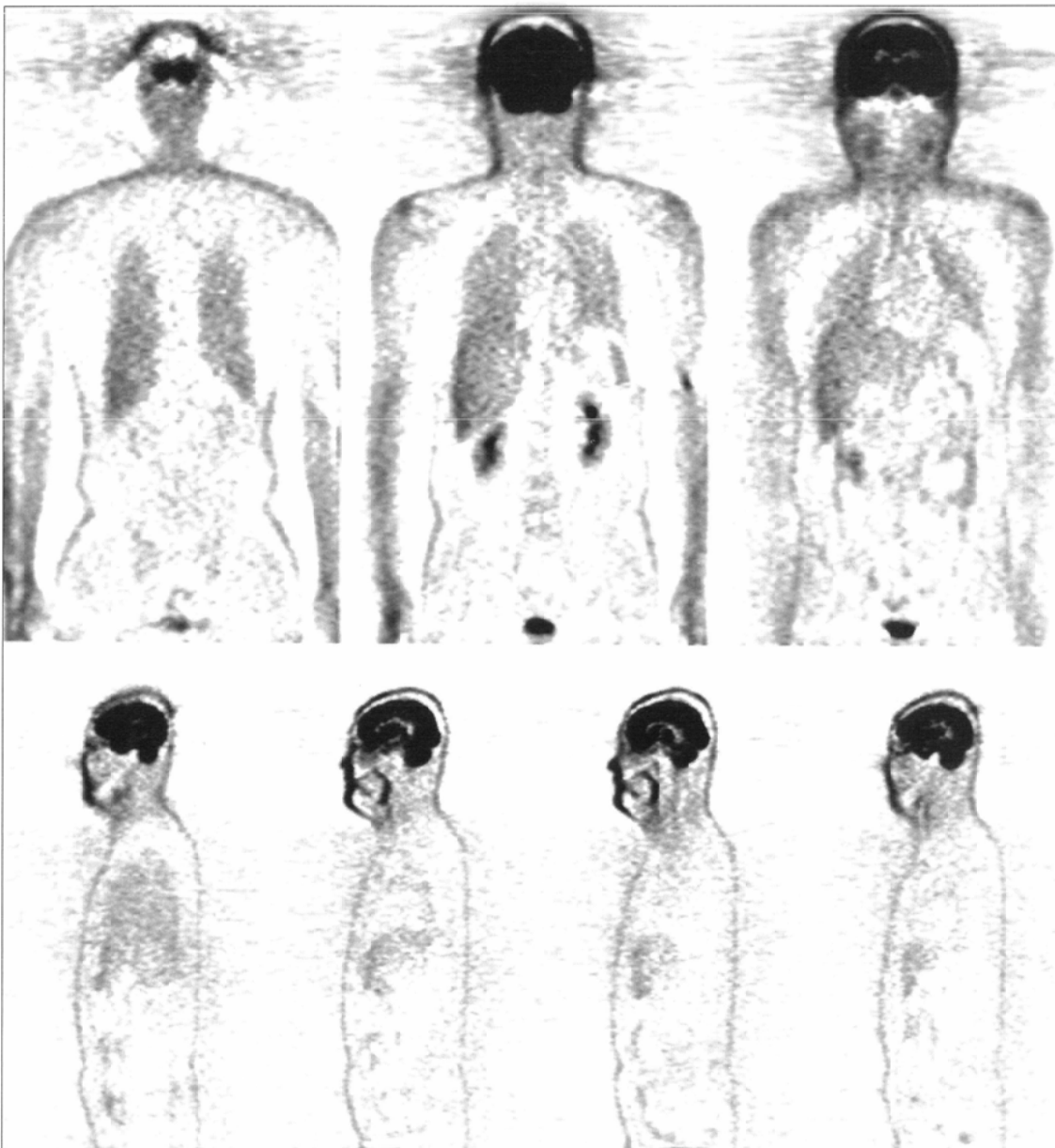


Fig. 4 Whole body FDG PET images of a healthy volunteer. Coronal (upper row) and sagittal (lower row) sections from the thigh up to the brain were reconstructed from 10-mm thick slices. Intense physiological radioactivity was observed in the brain, kidney, and urinary bladder. Moderate uptake was observed in the lung, liver, colon, bone (bone marrow), and skeletal muscle. There was no myocardial uptake because of fasting for more than 12 hours.

理解しておく必要がある。Fig. 4に正常者FDG全身像を示すが、生理的集積部位として最も目立つのが脳への集積である。また腎および膀胱の尿排泄経路の放射能が際だって高い。Fig. 4は空腹時のFDG分布像であるが、空腹時には心筋は描出されない。一方、食後糖負荷の状態では強い心筋へ

の集積がみられる。心筋は通常脂肪酸のβ酸化過程をエネルギー代謝として利用しているが、一方、ブドウ糖からもエネルギーを得ている。安静空腹状態では脂肪酸を主体にエネルギー代謝が営まれるのに対し、糖負荷状態では血糖値が高くなり心筋での糖利用が増すためFDGの心筋集積が

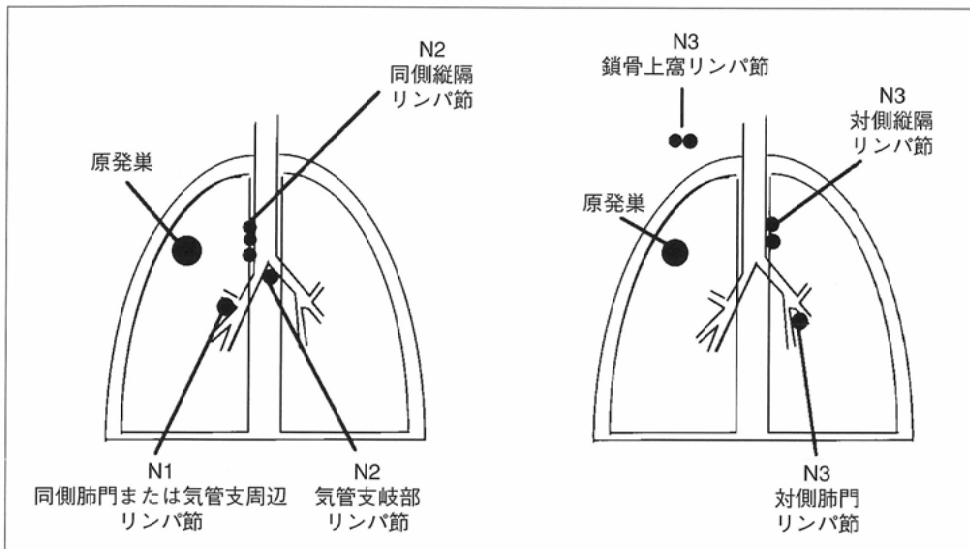


Fig. 5 Illustration of N staging of lung cancer. No: no nodal metastasis; N1: involvement of ipsilateral hilar node or peribronchovascular node; N2: ipsilateral mediastinal nodes or subcarinal node; N3: contralateral mediastinal node, hilar node, or ipsilateral supraclavicular node.

高くなる。一方、ほとんどブドウ糖のみをエネルギーの基質としている脳の場合は、空腹時にFDG集積は高く、食後血糖値が高い状態ではFDGとブドウ糖が競合するため、脳へのFDG集積が低下する。また、癌でも同様の現象がみられることが分かっており、糖負荷状態では10~20%前後FDG集積が減少するといわれている。したがって、癌診断を目的としてFDG-PETを行う場合は、一般的に最低でも4時間の空腹状態で検査を行う。脳、腎、膀胱以外にも肝、骨格筋、胃、結腸、扁桃、頬筋、喉頭筋、陰部、骨または骨髄などに淡い生理的集積がみられることがある(Fig. 4)。胃は時に強い生理的集積がみられることがあるが、その明確な原因はまだ不明であり胃癌と間違えないよう気をつけなくてはならない。

癌診療におけるFDG-PETの現状と役割

1. 腫瘍病巣の良悪性の鑑別診断

肺の孤立性結節影の良悪性の鑑別診断にFDG-PETが役立つが、視覚的に強い集積を示す場合は悪性である可能性が高い。文献的には、SUV2.5以上の場合に悪性である可能性が非常に高いとされている¹⁾。しかし、この指標による判定基準の設定は各施設ごとに、また鑑別する腫瘍の種類ごとに設定されるべきである。われわれの施設での骨軟部腫瘍の良悪性の判断基準値は、SUV2.0を採用した場合最も診断精度が高い。

米国のMedi Careでは、4cm以下の孤立性肺結節病巣で良性と悪性の鑑別診断を行う場合はFDG-PETの保険償還が認められている。医療経済効果を含めた臨床の有用性が認められた1つの事例と言えらる。しかしながら、FDGは肺癌以外の病巣にも集積する。慢性に経過する炎症性病変の場合は淡く集積しSUV2.0以下のことが多い。しかし、膿瘍などの急性炎症病巣には非常に強い集積を示すことが多いので、FDG-PETで100%の精度で良悪性の鑑別が可能なので

はない。当然のことであるが、常に臨床的な総合的判断が必要である。

肺以外の領域を含めて、われわれの施設でもサルコイドーシス、関節のpigmented villo-nodular synovitis、急性骨髄炎、膿瘍などの良性疾患で非常に強いFDG集積を経験している。

2. 癌の進展度診断におけるFDG-PETの役割

ポジトロンカメラの分解能の向上と全身イメージングが可能になったことで、癌の診療におけるFDG-PETの有用性は極めて高いものになった。たとえば、従来の核医学検査では考えられないことだが、肺癌の縦隔リンパ節転移を診断することができるようになった²⁾。しかも、その診断精度はリンパ節の大きさを基準(短径10mm以上を陽性)とするCTによる診断精度より優れていると言われている²⁾。原発巣と反対側の肺門、縦隔リンパ節、ないし同側鎖骨上リンパ節への異常集積がある場合N3と判断され(Fig. 5)、non-small cell lung cancerの場合、一般的には手術適応がなくなる。遠隔転移診断ももちろんであるが、N診断も治療方針の決定に大きな影響を与える。肺癌におけるリンパ節浸潤のN診断において、FDG-PETでは血液プールの放射能より高い結節状の異常集積を陽性像として判断するが、横断像に加え前額断面での観察も可能であり、視覚的にN進展度が把握しやすい(Fig. 6)。しかし、FDG-PETによるN診断が万能であるわけではなく、われわれの経験でも炭粉沈着に伴う炎症反応での集積などの擬陽性による過大評価をする場合もある。したがって、X線CTによるN診断を不要とするものではなく、両方を組み合わせた診断基準を確立することが必要と思われる。

遠隔転移診断においてもFDG-PETは優れた検査法である。予期しない転移巣を発見することが少なからず経験される。Fig. 7は精巣癌の病期診断で施行したFDG-PET全身イメージングで傍大動脈リンパ節転移と鎖骨上リンパ節転移が発見された症例である。FDG-PET施行前には両者とも確

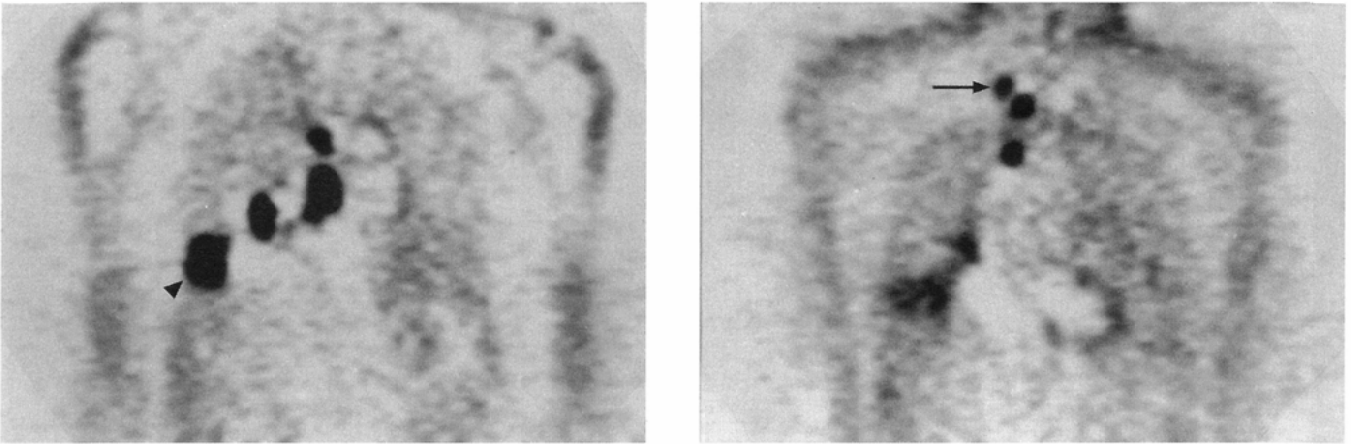


Fig. 6 A case of lung cancer, stage N3. FDG PET images reveal intense uptake at the primary lesion (arrowhead), mediastinal lymph node and ipsilateral supraclavicular lymph node (arrow).

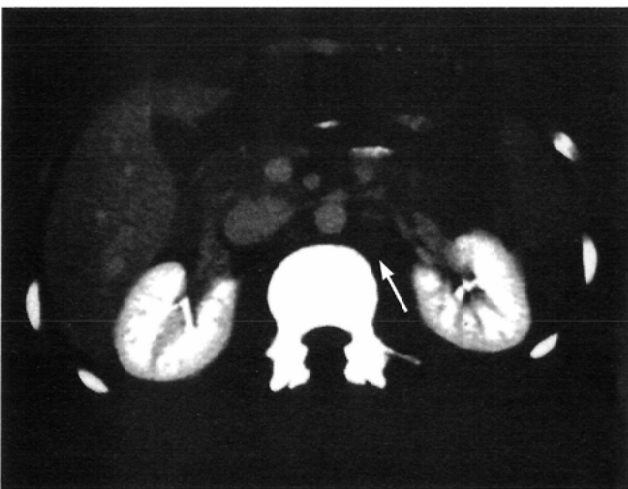
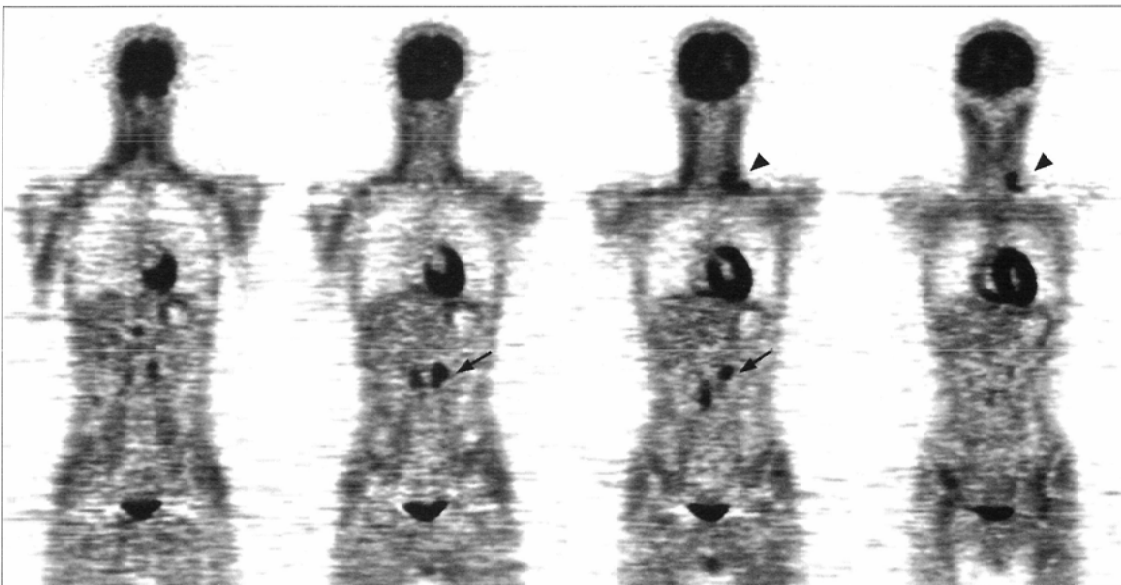


Fig. 7 Staging with whole body FDG PET in a patient with malignant testicular tumor. FDG PET images revealed unsuspected metastatic lesions in paraaortic lymph nodes (arrows) and supraclavicular lymph nodes (arrowheads). The involvement of paraaortic lymph nodes was missed on previous CT. Abdominal CT after FDG PET revealed swollen paraaortic nodes in which metastasis was proven on the surgical histopathological specimen.

認されていなかったが、再検された腹部CTで転移が確認されている (Fig. 7)。FDG-PETは様々な悪性腫瘍の病期診断に有用であるが、特に肺癌、悪性リンパ腫、精巣癌などで非常に有用である。

3. FDG-PETによる効果判定

化学療法や放射線治療の効果判定は、XCT, MRIや超音波診断などで腫瘍径を測定することで行われる。この方法には、治療後の壊死巣の吸収による腫瘍径の縮小効果の遅延などの問題があり、より早く的確な効果判定が必要な場合

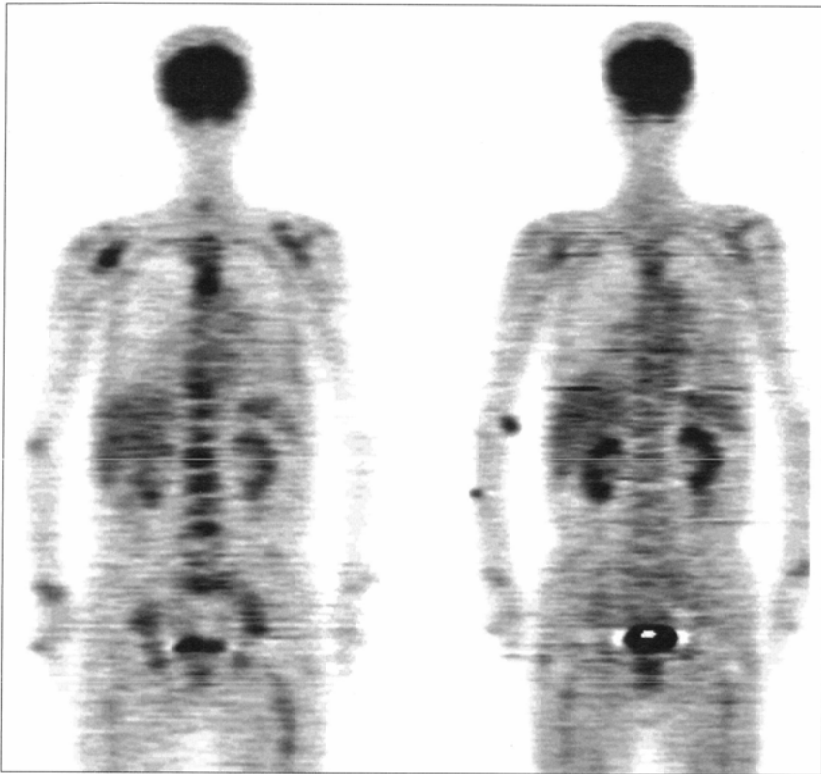


Fig. 8 Monitoring of tumor response to endocrine therapy of metastatic bone lesions of prostatic cancer. Initial FDG PET prior to treatment (left) revealed diffuse, intense FDG uptake in the skeletal system. Marked reduction of FDG uptake in the bone on the second FDG PET (right) corresponds to the well-controlled metastatic lesions.

に腫瘍代謝の変化によって判定するPET検査にその精度が期待される。FDGは腫瘍細胞以外にも治療後の反応性炎症細胞への集積によって修飾されるため、治療中あるいは終了早期での効果判定が困難であるが、長期にわたり経過観察できる症例では有用である。

Fig. 8は前立腺癌瀰漫性骨転移症例の内分泌療法開始前と開始3カ月後のFDG-PETであるが、明らかに骨転移巣の集積が減少している。骨シンチグラム上ではいずれもいわゆるsuper bone scanの状態では治療効果を判断できなかったが、転移巣のFDGのSUVは、PSAの経時的変化と一致しておりFDG-PETでの効果判定が有用であった。

4. 再発腫瘍の診断

手術療法や放射線治療などの局所治療後の残存腫瘍ないし再発腫瘍の診断において、CT、MRIなどの形態診断では基本的に正常解剖をベースにした診断法であるため、時に診断が困難なことがある。このような場合にFDG-PETは有用である³⁾。しかしながら、治療後早期では反応性炎症細胞浸潤による擬陽性例があるため治療後6カ月以上経過した症例を対象にしたほうが望ましい印象がある。

再発癌の診断で特に有用性が高く評価されているのは直腸癌、悪性黒色腫、悪性リンパ腫である。結腸・直腸癌術後にCEA上昇があった症例の検査手順として、最初に全身PET検査を行い疑わしい部位について、肝転移が疑われる場合はアンギオCT、肝外病変については造影CTなどによる精査を行い、外科的に切除可能であるかを判断していくという治療方針決定に直結した検査手順が提唱されている。マルチスライスCTによる全身検索が現実的な検査法となっていない現時点では、治療方針の決定に関与しない無駄な

検査を省くうえで意味がある。

5. その他の有用性

癌のスクリーニング検査としての全身FDG-PETの有用性については、一般健常者の中から通常の検診より高い確率で切除可能な結腸癌が発見できることが証明されている⁴⁾。腎癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌などは骨盤内のFDG排泄像のため原発巣を早期に検索するには限界がある。少しでも診断精度を上げるために導尿カテーテルを使って排尿することも一法であるが、スクリーニング検査をうける被検者にとっては心地よいものではない。FDG全身PET検査は、被検者に負担なく全身の癌の検査ができるきわめて魅力的な検査法であるが、残念ながら検査を行える施設数に限界があり、癌検診に広く取り入れて行うのは現時点では事実上不可能である。

FDGの集積度や進展度診断の所見から予後判定を行うことも試みられている。肺癌、脳腫瘍、乳癌などでの有用性が報告されてきているが、まだ限られた数の報告であり予後判定に対するFDG-PETの有用性の評価は今後さらに検討が進められていくと思われる。

クリニカルPET普及のための要因

臨床検査としてのPET検査が普及していくための要因として、①薬剤合成の簡素化、②撮影時間の短縮化(特に全身イメージング)、③同時計数型ガンマカメラの普及、④PET検査料の診療報酬請求化(健康保険診療でPET検査が行える)などが挙げられる。

薬剤合成の簡素化については、アイソトープの合成装置

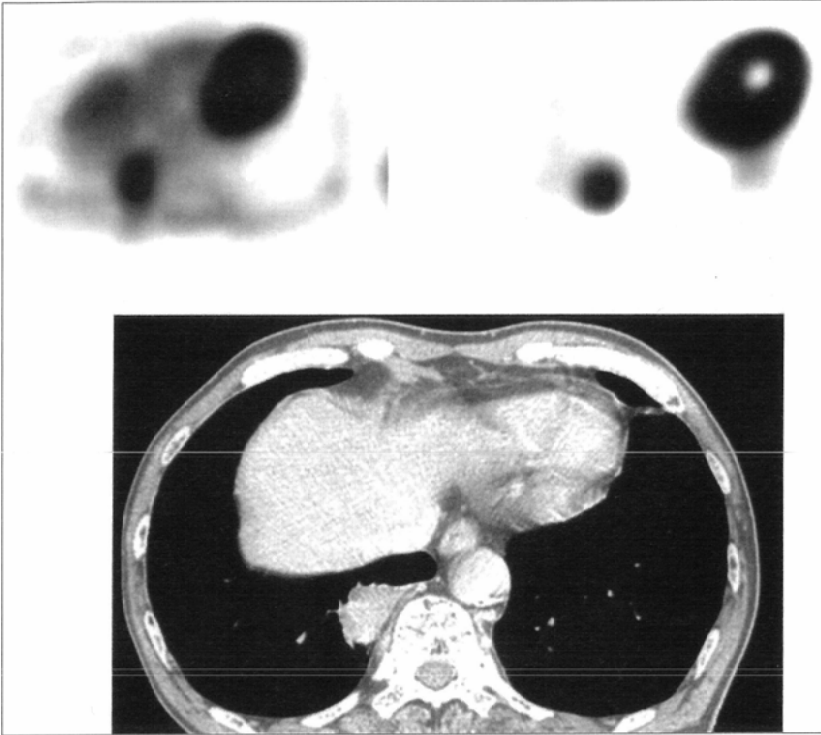


Fig. 9 FDG images of lung cancer. CT imaging showed a mass lesion in the right lower pulmonary base. Abnormal FDG uptake in the primary lung lesion is seen on the image obtained by a coincidence gamma camera (right) as well as on those obtained by a dedicated positron camera using BGO detectors (left).

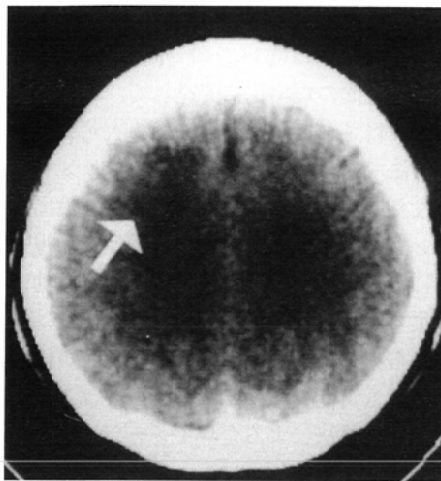
であるサイクロトロンは15年前の院内ベビーサイクロトロンと比較すると操作の自動化が進みさらに小型化され、設置スペースも5m四方程度ですむようなサイクロトロンも市販されてきている。また、FDG合成装置も合成部分の基盤がキット化されたものが開発されている。さらに企業からのFDG供給体制の確立は極めて重要な問題であるが、現在すでに第III相臨床試験が終了している。

FDG-PET検査が癌診断に威力を発揮するようになった要因に全身イメージングが可能になったことが挙げられる。しかしながら従来の局所撮影と同様に、アイソトープを投与する前に外部線源を使ったトランスミッションスキャンを行ってからFDGを投与して全身像を撮影すると、患者は2時間以上撮影台に拘束されることになり現実には患者の負担が大きく、またスルー時間も極めて悪い検査法になってしまう。そこで現在のところ多くの施設では全身FDGイメージングの場合は、FDGのデータ収集(エミッションスキャン)のみで行っている。言い換えれば吸収補正を行った定量性の高い画像は得られていない。改善法として、時間のかかるトランスミッションスキャンを簡略化する方法、X線CTを利用する方法などの工夫が試みられているが、われわれの施設では、FDG投与後にエミッションスキャンと外部線源によるトランスミッションスキャンを同時に行うエミッション・トランスミッション同時収集法を行っている。この方法によれば定量性のある吸収補正後のFDG全身像が得られるが、外部線源を同時に回転させるため散乱線の影響が大きくなり、やや画質が劣化する欠点がある。この同

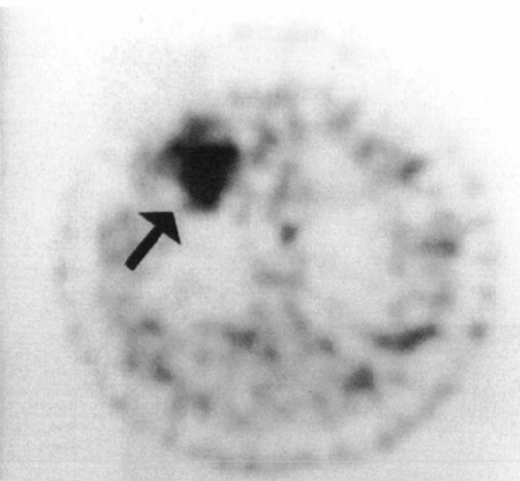
時収集法による頭部から大腿部までの全身像の撮像時間は約35~40分間である。

撮像時間の短縮化に関連して、現在もっとも注目されている撮像法が3次元データ収集法である。ガンマカメラのコリメータの役割に相当するセプタといわれる検出器リング間の隔壁を取り除き、撮像有効視野内に存在する線源からの情報を3次元的に収集する方法である。この方法によれば頭部から大腿までの全身イメージングが10分前後でも可能であるが、現時点では3次元データ収集法による全身イメージングの場合は吸収補正が行いにくい欠点がある。将来、マルチスライスCTやコーンビームCTといった高速CTと3次元収集PETとの組み合わせで吸収補正とCT-PET画像の重ね合わせを同時に行える全身イメージング装置が開発されれば、高い診断精度をもつ理想的な全身FDGイメージングが実現する。

同時計数型ガンマカメラの開発もFDGイメージング普及に大事な要因である。この装置は、高価なBGO結晶を使ったPETカメラの代用装置として、NaI結晶を使った通常の多検出器型ガンマカメラに同時計数回路を装着したものであり、米国、欧州で普及しはじめている。通常のガンマカメラのNaI結晶は9.5mm前後であるが、同時計数型ガンマカメラでは、エネルギーの高い光子の阻止率を高めるため19mm前後の厚い結晶を用いる装置も市販されている。厚いNaI結晶を用いた装置でも通常のシンチグラムやSPECTの撮像も可能であり、骨シンチグラムなどの分解能も十分保たれている。かつBGO結晶を使ったPETカメラより安価であるため、核医学検査施設を有する一般病院にも導入しやすく、普及型のPET撮影装置として期待されている。同時計数型ガンマカメラによるFDGイメージングはBGO検出器を用いたPETカメラより分解能が劣る点の問題であるが、FDGイメージングの場合、比較的バックグラウンドが低くかつ消滅光子の吸収減弱の影響の少ない肺癌などの胸部の悪性腫瘍の診断については十分臨床的に使える。肺癌については120例を対象とした欧米のmulticenter trialが行われており、同時計数型ガンマカメラによるFDGイメージのsensitivityは97%、specificity 80%と優れた診断能が確認されている。しかしながら、分解能の問題から1.5cm以下の腫瘍や腹部の診断に対してはこの装置の有用性を疑問視する報告もある⁹⁾。外部線源による吸収補正法などの導入によりさらに検出能の改善が期待できるが、この数年の間に様々な悪性腫瘍に対する同時計数型ガンマカメラの臨床的評価が報告されてくることが予想される。Fig. 9は、同一患者の右肺癌のFDGイメージであるが、PETカメラ(左)と同様に同時計数型ガンマカメラ(右)でも肺癌へのFDG集積が良く描出されている。



CT



FMT

Fig. 10 Contrast enhanced CT (left) and positron emission tomography with F-18 α methyltyrosine (FMT) in a patient with low-grade astrocytic tumor. FMT PET clearly delineated the brain tumor with faint contrast enhancement on CT.

さらにFDG-PETが一般病院で行われるためには、検査が健康保険診療下で行えるべく検査料の診療報酬点数化が不可欠である。平成11年現在では、まだ点数化されておらず一般臨床には一部の施設で高度先進医療として検査が行われている。高度先進医療の場合、患者負担額は各施設ごとに人件費や設備投資をもとに算定されるため2万円台から8万円台まで検査料に格差がある。また、健康診断目的など自由診療の範囲で被検者の自己負担で行っている施設ではさらに高額な検査料となっている。現在FDG-PETの保険点数化に向けての努力がなされており、その実現が強く期待されている。

おわりに

本稿ではFDG-PET検査を中心に述べたが、FDG以外の癌病巣検出のためのポジトロン製剤として ^{11}C メチオニンもFDGに匹敵する検出能を持つ製剤であり⁶⁾、その有用性が確認されている。わが国では ^{11}C -コリン⁷⁾や ^{18}F α メチルチロシン (Fig. 10)⁸⁾などの新しい代謝製剤による臨床研究も進められており今後の成果が期待される。また、欧米では癌の遺伝子療法への応用や、F-18標識チミジン・ヌクレオシドの開発など、癌治療の核心に迫るイメージング製剤が開発されつつあり、PETの領域ではFDGを出発点にした新しい癌診断が展開されようとしている。

文 献

- 1) Lowe V, Hoffman D, DeLong D, et al: Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med* 35: 1771-1776, 1994
- 2) Inoue T, Aoki J, and Kim EE: Lung Cancers. (In) Kim EE, Jackson EE: Molecular imaging in oncology. 123-144, 1999, Springer, Berlin
- 3) Inoue T, Kim EE, Komaki R, et al: Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med* 36: 788-793, 1995
- 4) Yasuda S and Shohs A: Cancer screening with whole-body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *Lancet* 350: 1819, 1997
- 5) Boren EL, Delbeke D, Patton JA, et al: Comparison of FDG PET and positron coincidence detection imaging using a dual-head gamma camera with 5/8-inch NaI (TI) crystal in patients with suspected body malignancies. *Eur J Nucl Med* 26: 379-387, 1999
- 6) Inoue T, Kim EE, Wong FCL, et al: Comparison of fluorine-18 fluorodeoxy-glucose and carbon-11-methionine PET in detection of malignant tumors. *J Nucl Med* 37: 1472-1476, 1996
- 7) Hara T, Kosaka N, Shinoura N, et al: PET imaging of brain tumor with [methyl- ^{11}C] choline. *J Nucl Med* 38: 842-847, 1997
- 8) Inoue T, Shibasaki T, Oriuchi N, et al: ^{18}F - α -methyl tyrosine PET studies in patients with brain tumors. *J Nucl Med* 40: 399-405, 1999