Osaka University Knowledge Archive

Title	11C-methionine PETにおけるPatlak 法とDARの関連-悪性リンパ腫症例における検討-
Author(s)	吉田, 弘; 吉川, 京燦; 今関, 恵子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(8), p. 582-586
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19889
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

^{11}C-methionine PETにおけるPatlak法とDARの関連
― 悪性リンパ腫症例における検討 ―

吉田　弘[1)]　吉川　京燦[2)]　今関　恵子[1)]　吉田　克彦[1)]
内田　佳孝[1)]　幡野　和男[1)]　宇野　公一[1)]　有水　昇[1)]

1）千葉大学医学部放射線医学教室　2）放射線医学総合研究所

Correlation Analysis between Patlak Plot and DAR using ^{11}C-Methionine PET

Hiroshi Yoshida[1)], Kyousan Yoshikawa[2)], Keiko Imazeki[1)], Katsuhiko Yoshida[1)], Yoshitaka Uchida[1)], Kazuo Hatano[1)], Kimiichi Uno[1)] and Noboru Arimizu[1)]

Seven patients were studied with positron emission tomography (PET) using ^{11}C-methionine. All had non-Hodgkin's lymphoma but one, who had Hodgkin's disease. By assuming a simple three-compartment model for dynamic data analysis, we used the graphic method proposed by Patlak et al., where Ki (K2K3/(K1+K3)) was compared with DAR (differential absorption ratio). Trichloroacetate was added to each plasma sample, and the activity of the acid-soluble fraction was counted to eliminate the influence of the protein-bound fraction of injected activity. Patlak data plots, using this acid-soluble fraction as an input factor, showed good linearity over the time of data collection. All tumors showed clear ^{11}C-methionine accumulation. Tumor activity reached almost a plateau within 10 min and was kept at the same level for at least 30 min. Ki and DAR were 0.070±0.035 and 4.64±1.85 (mean±SD), respectively. There was no apparent correlation between histological type and Ki or DAR, while the correlation efficient between Ki and DAR was 0.875. Our conclusion is that DAR will give almost the same result as dynamic data in the analysis of methionine metabolism using PET.

Research Code No. : *706*

Key words : *^{11}C-methionine PET, Malignant lymphoma, Patlak plot, Differential absorption ratio (DAR)*

Received Mar. 25, 1994 ; revision accepted Jul. 27, 1994

1) Department of Radiology, School of Medicine, Chiba University
2) National Institute of Radiological Sciences

緒　言

人体における腫瘍の増殖能をin vivoで測定するための指標となるPET用製剤として，一般に広く用いられているものに2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose(以下FDG)と，L-[methyl-^{11}C]methionine(以下^{11}C-methionine)がある．これらの製剤の腫瘍への取込みはさまざまに検討され，ある種の腫瘍においては組織型や悪性度との間に相関があることが報告されている[1)-3)]．われわれが以前悪性リンパ腫についてFDGのdynamic studyを行った結果でも，FDGの取込みとPCNA陽性細胞率ならびに予後との間に相関が認められた[4), 5)]．しかし，連続的動脈採血によるdynamic dataからPatlak法を用いて得られたKi値(k1k2/k1+k3))がDAR(differential absorption ratio)と比べ，特に有用とされる点は認められなかった．

一方，^{11}C-methionineに関しては一部の施設からdynamic studyを試みた報告がある[6)-8)]ものの，代謝経路が明らかでかつthree compartment modelが成立するFDGと異なり，同モデルの成立に問題があるため一般に普及するには至っていない．しかしこれらを考慮した上で得られたKi値が，予後や悪性度など他の臨床情報との相関においてDARより優れている場合には，臨床的重要性を持ちうるものと考えられる．今回われわれは^{11}C-methionineを静注後，連続的に採血した血清トリクロロ酢酸を加え，タンパク質を沈殿させることによって^{11}Cのタンパク非結合分画を測定し，この値を血清中^{11}C-methionineの近似値とした．さらにこの値を使用して，Patlakらのgraphic methodによりKi値を算出し，DARとの比較を行ったので報告する．

対象と方法

対　象

未治療もしくは再発の悪性リンパ腫症例7例を対象とした．非ホジキン病が6例を占め，Working Formulation[9)]による悪性度分類において高悪性度群はなく，中等度悪性群4例，低悪性度群2例であった．また，ホジキン病が1例あり，組織型はLukes分類[10)]で混合細胞型であった．PETスキャンを行った病変部位はおのおのの症例で異なってい

た．これらの病変はいずれもCTもしくはUS上で最大径が25mm以上であることを確認している．患者は検査前6時間以上絶食とした．また，全身状態はいずれの患者においても良好で，血液検査データ上は1例において腎機能障害を認めたほかは特に問題となるような異常値を示した患者はなかった．

^{11}C-methionineの合成および血液入力関数の分析

^{11}C-methionineは院内のサイクロトロンにて作成した$^{11}CO_2$を用いてComarら[11]の方法に従い合成し，その520-550MBq/約5ccを被検者の肘静脈より急速静注した．この直後より対側上肢の動脈から連続採血を行った．採血の時刻は原則的に静注後0，0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，4.5，5，6，7，8，10，12，15，20，25，30，40，50，60，70分の計24回とした．それぞれ約3cc採血後，直ちに以下の手順に従って処理し，血清の酸可溶性分画の^{11}C activityを求めた．

(1)全血を3000rpmで5分間遠沈する．

(2)得られた血清の一部を採り，重量(Wa)および放射能(Ca)を測定する．

(3)これとは別に上清を400μl採り，重量(Wb1)を測定する．

(4)(3)に3600μlのトリクロロ酢酸(TCA)を加えて重量(Wb2)を測定した後，振とう・遠沈し，タンパク質を沈殿させる．

(5)(4)の上清を棄て，重量(Wb3)および放射能(Cb)を測定する．

(6)(5)を十分乾燥させた後，重量(Wb4)を測定する．

上記において各試料の放射能は減衰補正を行っている．また，微量な試料重量の測定を正確に行うために，あらかじめ全容器について試料容器のみの重量測定を行っておき，試料を加えた後との差を算出した．(5)の操作で棄てる上清の重量をA，沈殿物中に残る上清の重量をBとすると，

1．全上清に対する棄てる上清の割合は，
$A/(A+B)=(Wb2-Wb3)/(Wb2-Wb4)$

2．Aに含まれる血清由来の上清分画の重量は
(血清の上清分画)×A(A＋B)
$=(Wb1-Wb4)(Wb2-Wb3)/(Wb2-Wb4)$

3．Aに含まれる血清の放射能は

$$Ca \bullet \frac{Wb1}{Wa} - Cb$$

4．以上より，Aに含まれる血清由来の上清分画単位重量当たりの放射能は

$$\left(Ca \bullet \frac{Wb1}{Wa} - Cb\right)(Wb2-Wb4)/(Wb1-Wb4)(Wb2-Wb3)$$

画像データ収集

使用したPETスキャナーはHEADTOME Ⅲ(島津製作所)で，最小解像度はスライス平面で10.4mm，スライス厚は半値幅16.5mmである．画像データ収集は^{11}C-methionine静注の直後から開始し，120秒×5回，300秒×10回で計60分間行った．CTまたはUSにて腫瘍の最大径を求め，同部位を通るスライスを中心としてダイナミック画像を作成した．

データ処理

得られた画像において，腫瘍のactivityが最大となる部位を含む12mm×12mmもしくは14mm×14mmのROIを設定し，KiおよびDARの算出に用いた．dynamic studyのデータ処理はPatlakらのgraphic method[12]に従い，おのおののプロットが直線上に並ぶ点を最小2乗法により直線近似してその傾きをKiとした．またDARは次式[13]に従って算出した．

DAR=(tumor activity)(weight patient)/(total activity injected)(cross calibration factor)

なお^{11}C-methionine静注後のDARの経時的変化を調べたが，全症例においてDARは静注後10分以内にほぼ一定となり，その後30分間はわずかな変動しかなかった．このため，今回の検討ではDARの値として静注後10分から30分の平均を採用した．

結　果

頸部リンパ節腫瘍の1例では，正常顎下腺との境界が問題となったが，全症例において腫瘍はPET画像上良好に描出されROIの設定も容易であった．また，連続採血における血清中のタンパク分画を除くことにより，各症例で得られたPatlak plotは採血後期においても良好な直線性が保たれた．各症例の内訳と，KiおよびDARの値をTableに示す．また，KiとDARの相関をFig.1に示す．全症例のKiは0.070±0.035，DARは4.64±1.85(平均±標準偏差)であり，ともに症例間のばらつきが大きかった．また，組織学的悪性度とKiまたはDARの間に明らかな関連は認められなかった．症例数が少ないために統計学的有意性を得られなかったものの，KiとDARの間には良好な相関が認められ，相関係数は0.875であった．

症　例

症例を呈示する．患者は61歳男性で上顎原発の非ホジキンリンパ腫で，評価病変の最大腫瘍径はCT上40mm×35mmであった．最大径の部位で^{11}C-methionine PETを行ったが，腫瘍に一致した高い集積が認められた(Fig.2)．同症例における(A)血清中^{11}Cおよびタンパク非結合分画中^{11}Cの時間放射能曲線(B)Patlak plotおよび(C)DARの時間的推移をFig.3に示す．(A)において^{11}C-methionine静注後早期では^{11}Cがほぼタンパク非結合分画に存在するが，時間を経るにつれて血清タンパク中の^{11}Cが増加し，血清中に占めるタンパク非結合分画の^{11}Cは減少していく．破線は全血清1グラム当たりの全^{11}Cの放射能を示し，また実線はタンパク非結合分画1グラム当たりのタンパク非結合^{11}Cの放射能を示しているが，上記の理由で両者の値は採血前期と後期で逆転するこ

Table Histopathological Findings, Ki and DAR in Seven Patients with Malignant Lymphoma

Case	Sex	Age	Histopathology	Grading*	Localization	Tumor size (mm)	Ki	DAR
1	M	63	NHL**, diffuse large	intermediate	shoulder skin	45×40	0.123	6.94
2	M	68	HD***, mixed cellularity	—	inguinal node	27×18	0.065	4.46
3	F	49	NHL, follicular mixed	low grade	para-aortic node	45×30	0.080	4.78
4	F	56	NHL, diffuse small cleaved	low grade	cervical node	25×22	0.040	4.50
5	M	61	NHL, diffuse large	intermediate	maxillary sinus	40×35	0.106	6.96
6	M	60	NHL, diffuse large	intermediate	nose	25×25	0.026	2.65
7	F	69	NHL, diffuse large	intermediate	cervical node	25×22	0.053	2.20

* Diagnosed according to working formulation
** NHL = non-Hodgkin's lymphoma
*** HD = Hodgkin's disease

とになる．この両者から得られた(B)のPatlak plotも大きく異なっており，補正前ではplotの直線回帰が困難であるが，補正後は良好な直線性が認められ，そのKi値は0.106であった．一方(C)においてDARは静注後急速に上昇し，約6分後からはほぼ一定の値を示した．^{11}C-methionine静注後10分から30分でのDARの平均値は6.96であった．

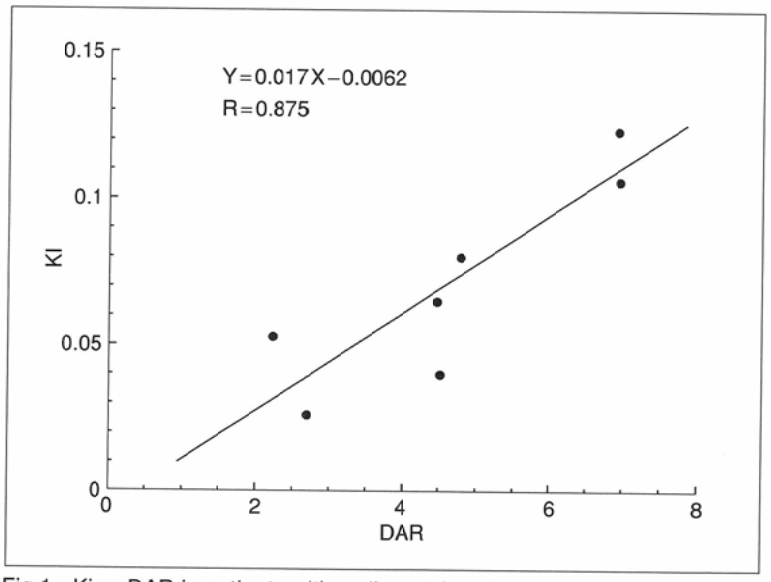
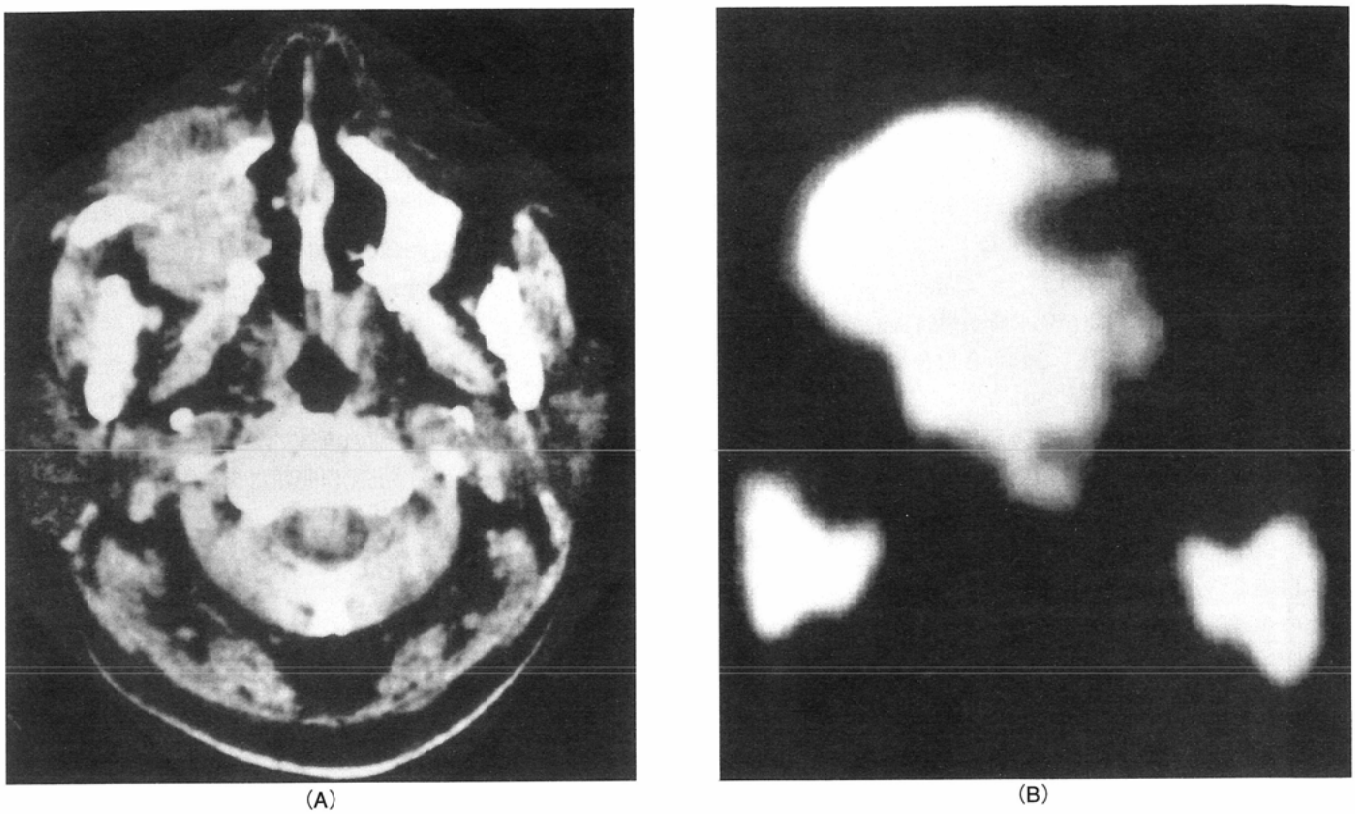


Fig.1 Ki vs DAR in patients with malignant lymphoma

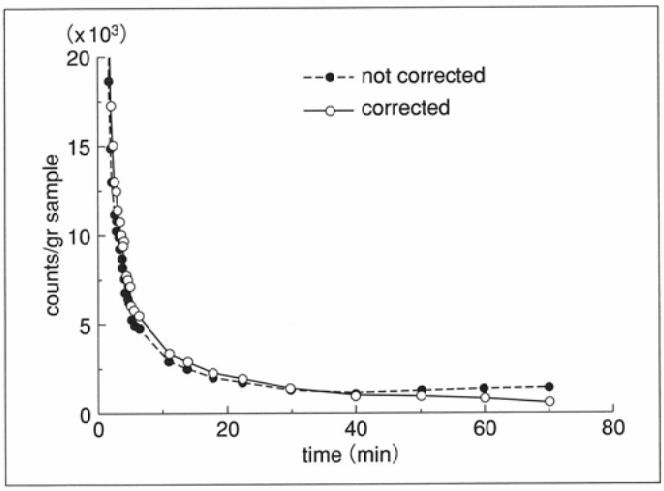
考　察

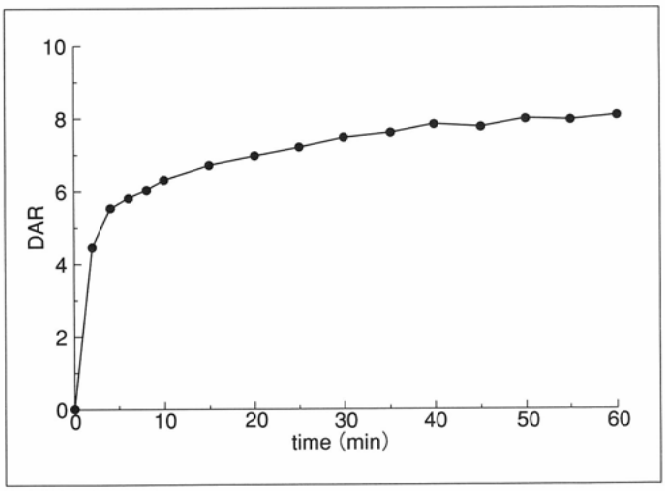
^{11}C-methionineを用いたdynamic studyに対し，Patlak法を単純に適用することには多くの問題がある．まず^{11}C-methionineの代謝産物の経時的増加があげられる．静注した^{11}C-methionineの一部は肝で代謝され血清中のタンパク分画に入るが，この分画内の^{11}Cは腫瘍内にほぼ取り込まれないと思われる．一方，他の一部は^{11}C-serinその他に分解・代謝されるが，これらのKi値は^{11}C-methionineのそれとは異なることが当然予想される[14]．したがって，正確にKi値を求める場合には，これら代謝産物の影響が無視しうる程度に小さくなければならない．Ishiwata[15]らは経時的に採取した血清をゲル濾過法およびHPLCによって分離した結果を報告しているが，それによれば，静注後60分における^{11}C activityの各分画の平均値は，血清中のタンパク質に結合したものが45.3%，^{11}C-serin等の代謝産物が17.5%を占めており，^{11}C-methionineは36.5%を占めるに過ぎない．このことは連続採血が必要なdynamic studyにおける代謝産物補正の重要性を示している．現在までに^{11}C-methionineを用いたdynamic studyの報告として，Bergstrom[7]やHatazawa[8]らのものがあ



(A)　(B)

Fig.2　Case 5 : non-Hodgkin's lymphoma (intermediate grade), 61 year-old male
(A) The CT scan shows a solid tumor destroying anterior wall of the right maxillary sinus.
(B) PET image shows increased activity of ^{11}C-methionine in the tumor. Increased activity is also observed in the parotid glands.





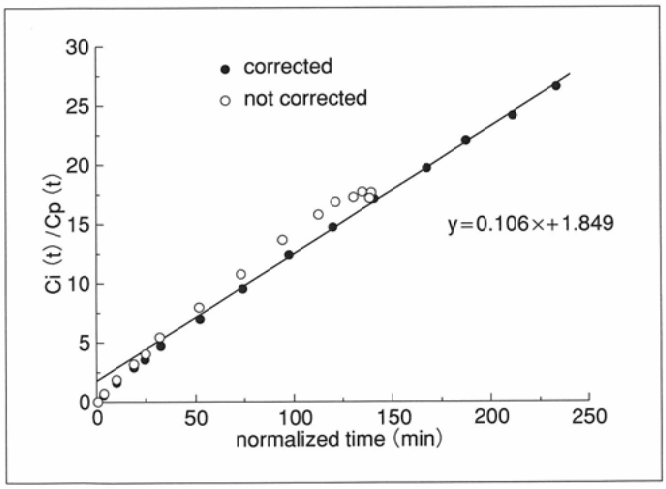


Fig.3　Case 5 : 49 year-old female. (A) Time-activity curves of ^{11}C. The solid line represents total ^{11}C activity per gram plasma sample. The broken line represents protein-free ^{11}C activity per gram protein-free plasma sample. (B) Graphic analysis of the dynamic data. Open circles are derived from total ^{11}C activity per gram plasma sample. Closed circles are derived from protein-free ^{11}C activity per gram protein-free plasma sample. (C) Time course of tumor DAR

A	C
B	

るが，前者では血清中のタンパク補正を行っておらず，また，後者は血清中のタンパク非結合^{11}C-methionineをHPLCにて正確に求めてはいるが，他の^{11}C代謝産物が入力関数として与える影響を無視している．われわれの方法では，血清中^{11}Cのうちタンパク結合分画は補正しているものの，その他の代謝産物に対する補正は行っていない．したがって，Patlak法において近似直線の傾きに影響を与える連続採血後期では，血清中^{11}Cは必ずしも^{11}C-methionineの放射能とはならない．しかし代謝産物の種類や時間的変動，Ki値が現時点で不明である以上，これらを総合したKi値を仮定する方法が最も実用的と考えられる．

一方，metabolic trapを受けるFDGと異なり，methionineは腫瘍内でタンパク合成に用いられるほかに脂質や核酸合成に関与することになるが，これら他経路の関与は無視できない程度に大きく[16]，タンパク質合成のみを対象としたモデルは，この点においても誤差を含むことになる．しかし腫瘍の生理的な代謝を保ちながらこれを補正するような方法は限段階では開発されていない．

以上のようにモデルの妥当性に関しては種々の問題点があるが，これらを考慮した上で，腫瘍のアミノ酸代謝を測定する一つのパラメータとして今回のようなKi値が求められ，それがstatic imageにおけるパラメータと比較した場合に有用性が高いのであれば，dynamic studyの臨床的意義も残されていると考えられる．しかし，今回の検討においてはKi値とDARの間に高い相関が認められており，^{11}C-methionineの腫瘍内代謝がDARでも十分評価可能であることを示している．

一方，今回われわれの用いた方法によれば，特殊な器具を用いることなく，簡便に血清中の酸可溶性分画を測定することが可能であり，他の標識アミノ酸製剤にも応用可能と考えられる．今後は上記の問題点を克服しうるような製剤を用いた検討が望まれる．

本研究は平成5年度文部省科学研究がん特別研究(I)横山班の助成によるものであり，ここに謝意を表する．

文　献

1) Fujiwara T, Matsuzawa T, Kubota K, et al : Relationship between histologic type of primary lung cancer and carbon-11-L-Methionine uptake with positron emission tomography. J Nucl Med ; 30 : 33-37, 1989

2) Derlon JM, Bourdet C, Bustany P, et al : [^{11}C]L-methionine uptake in gliomas. Neurosurgery 25 : 720-728, 1989

3) Kubota K, Kubota R , Yamada S : FDG accumulation in tumor tissue. J Nucl Med 34 : 419-421, 1993

4) Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, et al : The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma : Correlation of uptake with prognosis. J Nucl Med 32 : 686-691, 1991

5) Okada J, Yoshikawa K, Itami M, et al : Positron eimssion tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma : A comparison with proliferative activity. J Nucl Med 33 : 325-329, 1992

6) Lundqvist H, Stalnacke CG, Langstrom B, et al : Labelled metabolites in plasma after intravenous administration of [^{11}CH3]-L-methionine : The metabolism of the human brain studied with positron emission tomography.1985, Raven Press, New York

7) Bergstrom M, Muhr C, Lundberg PO, et al : Amino acid distribution and metabolism in pituitary adenomas using positron amission tomography with D-[^{11}C]methionine and L-[^{11}C]methionine. J Comput Assist Tomogr 11: 384-389, 1987

8) Hatazawa J, Ishiwata K, Itoh M, et al : Quantitative evaluation of L-[methyl-C-11]methionine uptake in tumor using positron emission tomography. J Nucl Med 30 : 1809-1813, 1989

9) National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas : Summary and description of a working formulation for clinincal usage. Cancer 49 : 2112, 1982

10) Lukes R, Butler J, Hicks E : Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. Cancer 19 : 317-344, 1966

11) Comar D, Cartron JC, Maziere M, et al : Labelling and metabolism of methionine-methyl-^{11}C. Eur J Nucl Med 1 : 11-14, 1976

12) Patlak CS, Blasberg RG, Frenstermacher JD : Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. J Cereb Blood Flow Metab 3 : 1-7, 1983

13) Suolinna EM, Haaparanta M, Paul R, et al : Metabolism of 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxyglucose in tumor-bearing rats : Chromatographic and enzymatic studies. Nucl Med Biol 13 : 577-581, 1986

14) Oldendorf WH : Brain uptake of radiolabelled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection. Am J Physiol 221: 1629-1639, 1971

15) Ishiwata K, Hatazawa J, Kubota K, et al : Metabolic fate of L-[methyl-^{11}C]methionine in human plasma. Eur J Nucl Med 15 : 665-669, 1989

16) Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, et al : Reevaluation of amino acid PET studies ; Can the protein synthesis rates in brain and tumor tissue be measured in vivo?. J Nucl Med 34 : 1936-1943, 1993