

## 総 説

# ポジトロン CT (PET) による癌診断の生物学的基礎とその臨床的有用性

福田 寛

## Biological Basis of Positron Emission Tomography (PET) in Oncology and its Clinical Usefulness

Hiroshi FUKUDA

(Received November 20, 2015)

### 1. はじめに

癌は増殖を維持するために活発な代謝を営んでおり、グルコース、アミノ酸、核酸などの基質を多量に消費している。これらの基質の消費量は癌の代謝活性、すなわち viability を反映しており、概ね癌の悪性度と相関する。癌の悪性度や進行度は癌の治療方針を決定する重要な情報であり、以下に述べる Positron Emission Tomography (PET) は癌の悪性度や進行度を客観的画像として表示できる優れた手段であり、癌診療への貢献が期待されている。

PET は、陽電子放出核種で標識した化合物を用いて生体組織の血流や代謝の情報を画像化する核医学的手法である。1978年に井戸ら<sup>1)</sup>が標識合成に成功した 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose (<sup>18</sup>F-FDG) は、もっぱら脳局所の活動を PET により画像化する手段として開発された。<sup>2)</sup> この <sup>18</sup>F-FDG が、PET による癌画像診断に極めて有用であることを示したのは筆者ら<sup>3)</sup> である (1982年)。東北大学では 1981 年頃から、PET による癌診断法の開発研究を開始して、これまでに数多くの癌診断用標識化合物を開発し、その癌診断における有用性を明らかにしてきた。本総説ではその代表的な成果について概説する。また、2002年に我が国でも保険診療として採用され、現在では癌診療に欠かせない画像診断法となっている <sup>18</sup>F-FDG を用いた PET 癌診断の臨床的有用性についても述べる。

PET による癌診断に関する基礎研究の成果とその臨床研究への展開の歴史については、筆者、<sup>4)</sup> 窪田<sup>5)</sup> および、Czernin<sup>6)</sup> による英語総説も参照されたい。

### 2. PET 癌診断に関する東北大学が行った先駆的業績

#### 1) <sup>18</sup>F-FDG による肝内腫瘍イメージング

筆者ら<sup>3)</sup> は <sup>18</sup>F-FDG が肝内腫瘍を明瞭に描画できることを初めて示した。Fig. 1 は肝臓内に腫瘍を移植したラットに <sup>18</sup>F-FDG を投与して作成したオートラジオグラムである。肝臓内に移植された腫瘍および腸管内、横隔膜下で増殖している腫瘍が明瞭に描画されている。

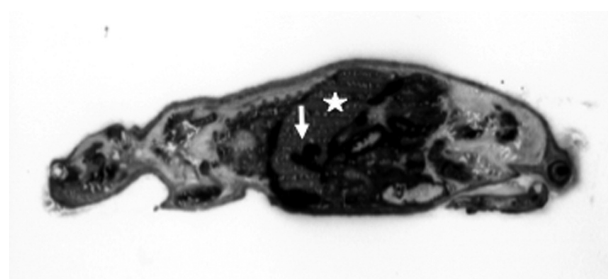


Fig. 1. An autoradiogram of an AH109A tumor bearing rat with <sup>18</sup>F-FDG

Intrahepatic tumor (arrow) was clearly visualized with high contrast to the normal liver (star) (Fukuda H, et al. Eur. J. Nucl. Med. 7, 1982, ref 3).

Fig. 2 は大腸癌肝転移患者の <sup>18</sup>F-FDG による PET 画像である。静注早期 (0-5 分) は血液プールの高い放射能を反映して肝臓の放射能は高いが、次第に減少して 40 分後には低値を示している。一方、癌転移巣は時間とともに放射能が増加しており、静注 30 分後には周囲肝臓とのコントラストが明瞭な腫瘍像が得られた。現在でも、核医学腫瘍イメージングで用いられているクエン酸 <sup>67</sup>Ga は正常肝臓に強く集積するため、肝臓内の癌の描画は極めて困難であった。このような背景で <sup>18</sup>F-FDG による肝臓内腫瘍の陽性イメージングの成功は画期的なことであった。

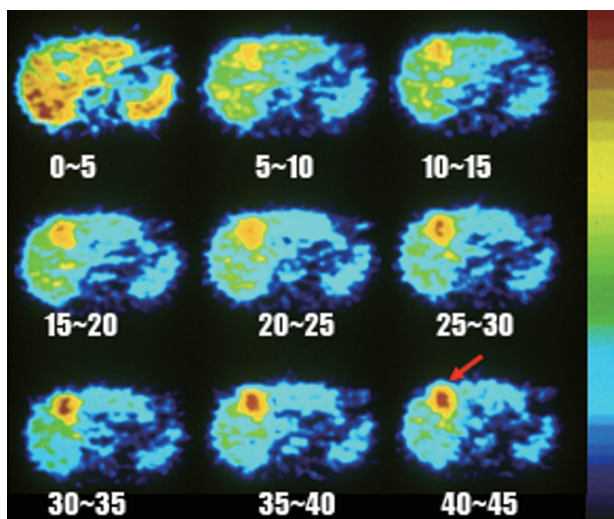


Fig. 2.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET of liver metastasis from colon cancer

Serial PET images were taken by every 5-min after  $^{18}\text{F}$ -FDG injection (from upper left to lower right).

Fig. 3 に  $^{18}\text{F}$ -FDG の組織取り込みおよび滞留の代謝マップを示した。  $^{18}\text{F}$ -FDG は細胞膜に存在するグルコース・トランスポーター (GLUT 1,3) によって細胞内に輸送され、次いでヘキソキナーゼ (hexokinase) によってリン酸化されて  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-P となる。しかし、  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-P はグルコースと異なり、解糖系のそれ以降の代謝が進行しない。しかも  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-P は細胞膜透過性が低く、細胞膜から血管内に逆拡散しないために、細胞内にとどまる。これを metabolic trap と呼んでいる。したがって、  $^{18}\text{F}$ -FDG はグルコース代謝の亢進している正常組織、例えば脳や心筋に多く取り込まれてトラップされることになる。生体内で最もグルコースを消費するのは脳であり、脳への  $^{18}\text{F}$ -FDG 集積は極めて高い。また、癌は増殖のためのエネルギー源としてグルコースを必要としていること、エネルギー産生効率の悪い嫌気性解糖系を主に使っているために、グルコース輸送や代謝が亢進しており、癌にも  $^{18}\text{F}$ -FDG が集積する。

Fig. 2 に示すとおり  $^{18}\text{F}$ -FDG の正常肝臓への取り込みは時間とともに減少しており集積は低い。肝臓は、食後の高血糖状態では血液中のグルコースを取り込み、グリコーゲンを合成している。一方、空腹時はグリコーゲンを分解して最終段階で glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) により G-6 リン酸を脱リン酸化して、グルコースを産生し全身に供給している (糖新生)。脱リン酸化された  $^{18}\text{F}$ -FDG は細胞膜から血液中に逆拡散して肝臓組織に

はとどまらない (Fig. 3)。肝臓では糖新生に必要な G-6-Pase の活性が極めて高いが (腎臓も糖新生を行うため、肝臓に次いで活性が高い)、他の正常組織は活性がほとんどない。一方、転移性肝癌 (腎細胞由来を除く) は G-6-Pase 活性がほとんどない。これらの生化学的背景が、正常肝の  $^{18}\text{F}$ -FDG 集積が低く肝臓内の腫瘍を明瞭に陽性像として描画できる理由となっている。一般に癌集積性標識化合物は正常肝に高い集積を示すことが多く、  $^{18}\text{F}$ -FDG はこの点で特異な標識化合物といえる。

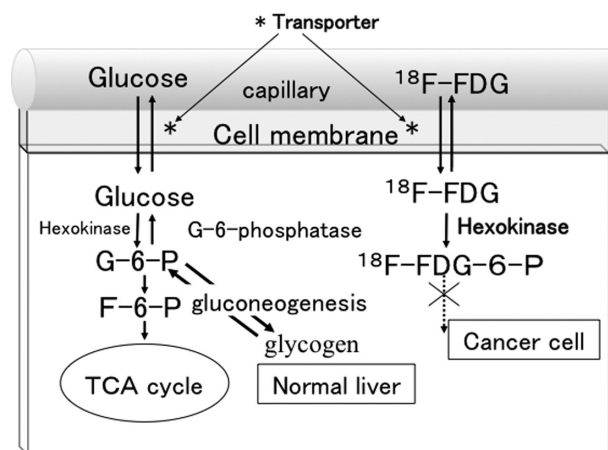


Fig. 3. Metabolic map of glucose and  $^{18}\text{F}$ -FDG in cancer cells and normal liver

## 2) $^{11}\text{C}$ -methionine による肺癌の PET イメージング

癌細胞はアミノ酸輸送や蛋白合成が亢進している。Methionine は必須アミノ酸であり細胞に取り込まれて蛋白合成に利用されるとともに、RNA などの核酸合成経路にも利用される。  $^{11}\text{C}$ -methionine は、比較的簡便に、高収率で  $^{11}\text{C}$  標識できることからポジトロン標識アミノ酸の中では、最も多く臨床的に使用されている。その臨床応用を最も早い時期 (1983 年) に行ったのは窪田ら<sup>7)</sup>である。Fig. 4 は  $^{11}\text{C}$ -methionine による肺癌患者の PET 画像である。右肺肺尖部にある肺癌に高い集積が見られる。

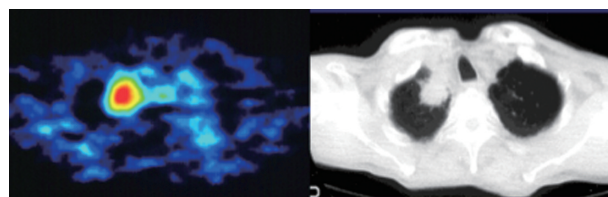


Fig. 4. PET image of lung cancer using  $^{11}\text{C}$ -methionine

Right: CT visualized a solid tumor in the right upper lung. Left: PET image revealed high radioactivity in the tumor. (Kubota K, et al. Lancet 2, 1983, ref 7).

### 3) $^{18}\text{F}$ -FDG, $^{11}\text{C}$ -methionine による癌の放射線治療効果判定

癌の放射線治療の効果はもっぱら CT 画像上で計測される腫瘍サイズの減少を基準としていた。しかし、腫瘍サイズは壊死部分や viability が低下していずれ壊死に陥る部分を含むことから、必ずしも感度は高くない。一方、 $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -methionine の取り込みは癌の viability を反映するので、より客観的、定量的手法といえる。阿部ら<sup>8)</sup>は動物腫瘍を用いて、 $^{18}\text{F}$ -FDG の腫瘍取り込みが腫瘍サイズの減少よりも先行して放射線治療効果を反映することを 1986 年に初めて示した (Fig. 5)。腫瘍容積は照射 1 日後まで増加して、その後減少に転じるが (Fig. 5 左),  $^{18}\text{F}$ -FDG 取り込みは照射後減少している。すなわち、治療効果を早期に判定できることになる。また、10 Gy 照射群では腫瘍体積が 6 日目以降に増加に転じている (再発)。これに伴って  $^{18}\text{F}$ -FDG 取り込みも増加に転じている。一方、20 Gy, 30 Gy 群では腫瘍体積、 $^{18}\text{F}$ -FDG とともに減少し続けており、再発はないと判定される。

窪田ら<sup>9)</sup>は、照射後の腫瘍の  $^{18}\text{F}$ -FDG および  $^{11}\text{C}$ -methionine の取り込みの変化を比較した。Fig. 6 に示した通り、腫瘍体積は照射 1 日後まで増加してその後ゆるやかな減少に転じている。 $^{18}\text{F}$ -FDG は照射 1 日後から有意な減少を示している。また、 $^{18}\text{F}$ -FDG 取り込み低下率は、病理標本で定量した viable な腫瘍の容積の割合と相関していた。一方、 $^{11}\text{C}$ -methionine は照射 6 時間後には取り込みが有意に減少しており、 $^{18}\text{F}$ -FDG よりも先行していることがわかる。以上の結果から、 $^{11}\text{C}$ -methionine により放射線の治療効果を感度よく早期に検出できることがわかる。

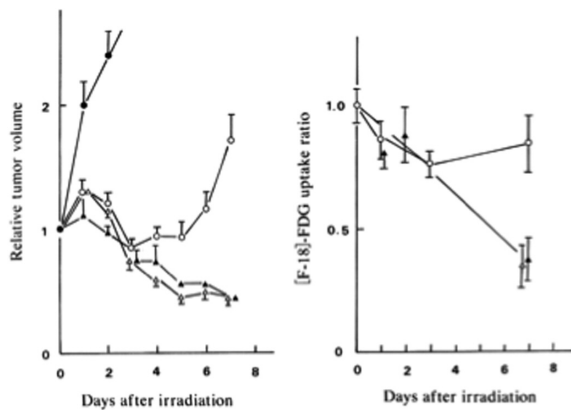


Fig. 5. Radiation effect on AH109A rat tumor

Left: tumor volume, right:  $^{18}\text{F}$ -FDG uptakes. ●; control, ○; 10Gy, ▲; 20Gy, △; 30Gy. (Abe Y, et al. Eur. J. Nucl. Med. 12, 1986, ref 8).

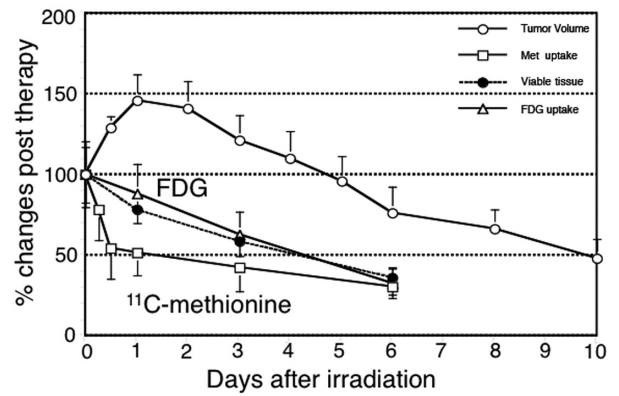


Fig. 6. Radiation effects on AH109A rat tumor uptakes of FDG and  $^{11}\text{C}$ -methionine (Kubota K, et al. J. Nucl. Med., 1989, ref 9).

### 4) 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-mannose ( $^{18}\text{F}$ -FDM) による癌診断

筆者ら<sup>3)</sup>は  $^{18}\text{F}$ -FDG の異性体の  $^{18}\text{F}$ -FDM も優れた PET 癌診断薬であることを初めて示した (1982 年)。 $^{18}\text{F}$ -FDM の腫瘍への取り込みは  $^{18}\text{F}$ -FDG とほぼ同程度 (2.65%ID/g) であり、しかも脳への取り込みが  $^{18}\text{F}$ -FDG より約 30% 低く (1.23%ID/g 対 1.90%ID/g)、また、血液からのクリアランスも早い (Table 1)。したがって、 $^{18}\text{F}$ -FDM は  $^{18}\text{F}$ -FDG と同等もしくは、より優れた PET 癌診断薬剤である可能性がある。

しかし、求電子置換反応を用いた  $^{18}\text{F}$ -FDM 合成の収率は極めて低く、臨床応用を行うには十分な量が得られなかった。最近、古本・筆者ら<sup>10)</sup>は求核置換反応を用いて  $^{18}\text{F}$ -FDM の高収率、高純度の新規標識合成の開発に成功した (2013 年)。Fig. 7 に腫瘍と炎症を作成したラットの PET 画像を示した。右背部の腫瘍に  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -FDM とともに高い集積を示している。一方、左背部にテレピン油を注入した急性炎症への集積は低い。また、 $^{18}\text{F}$ -FDM の脳への集積は  $^{18}\text{F}$ -FDG より低く、今後の臨床応用が期待される。

Table 1. Bio-distribution of  $^{18}\text{F}$ -FDM and  $^{18}\text{F}$ -FDG in AH109A bearing rats

Organ	Uptake (%dose/g)		Tumor/tissue	
	$^{18}\text{F}$ -FDG	$^{18}\text{F}$ -FDM	$^{18}\text{F}$ -FDG	$^{18}\text{F}$ -FDM
Liver	0.14 ± 0.02	0.29 ± 0.06	18.9	9.14
Muscle	0.14 ± 0.17	0.49 ± 0.15	6.46	5.41
Brain	1.90 ± 0.30	1.23 ± 0.42	1.39	2.15
S.intestine	1.23 ± 0.39	0.84 ± 0.23	2.15	3.15
Tumor	2.65 ± 0.61	2.65 ± 0.81	-	-
Blood	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.03	22.1	29.4

(Fukuda H., et al. Eur. J. Nucl. Med. 7, 1982, ref 3)



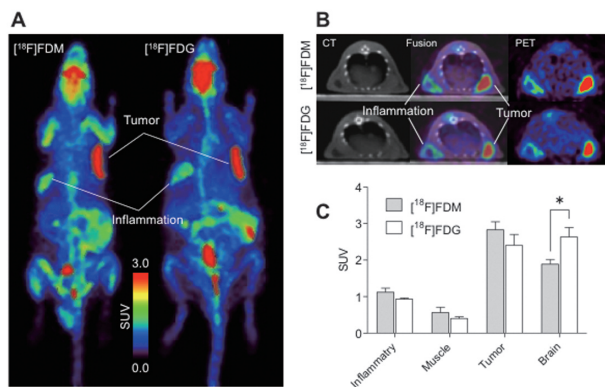


Fig. 7. PET images of a tumor and inflammation bearing rat with  $^{18}\text{F}$ -FDG or  $^{18}\text{F}$ -FDM

A: whole body coronal image, B: axial CT, PET and fusion images, C: Tissue and tumor uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDG or  $^{18}\text{F}$ -FDM. SUV = standardized Uptake Value (Furumoto S, et al. J. Nucl. Med. 54, 2013, ref 10).

### 5) $^{18}\text{F}$ -FDG の炎症細胞への高集積

Fig. 8 は  $^{18}\text{F}$ -FDG による腫瘍組織のマイクロオートラジオグラムを示したものである。腫瘍細胞が密に分布する層から壊死側にマクロファージなどの炎症細胞が浸潤している。この炎症細胞への  $^{18}\text{F}$ -FDG 取り込みは極めて高く、腫瘍細胞への取り込みよりもむしろ高い。<sup>11)</sup> この予想外の結果は世界中にインパクトを与え、PET 癌診断関連論文では最も引用される論文の一つとなっている。その後の臨床研究、臨床検査の積み重ねにより、膿瘍や炎症性肉芽腫など、炎症細胞が一定の塊を形成している病変は PET 上も高集積巣として描画されることがわかった。

Fig. 7 で示したように、PET 画像上では炎症巣への  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -FDM の集積は少ないように見

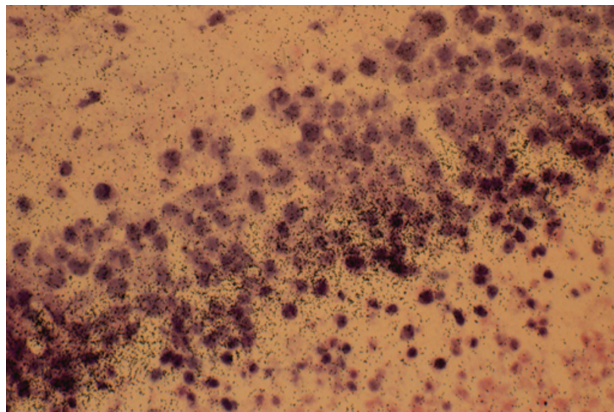


Fig. 8. Micro autoradiogram of tumor tissue with  $^{18}\text{F}$ -FDG

The uptakes of  $^{18}\text{F}$ -FDG shown by black grains in the inflammatory cells were higher than that of cancer cells (Kubota R, et al. J. Nucl. Med. 33, 1992, ref 11).

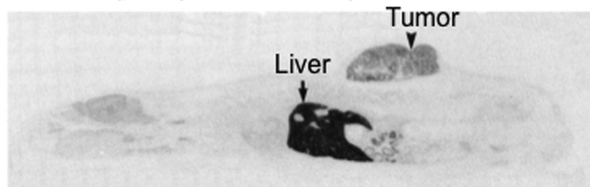
える。しかし、オートラジオグラムでこの炎症巣の  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -FDM の組織内分布を観察すると、炎症細胞に極めて高い集積が認められた。テレピン油急性炎症巣は、浸潤する炎症細胞の層が極めて薄いために、空間分解能の低い PET 画像上では部分容積効果によって見かけ上の集積は低く見える。

### 6) 2-deoxy-2[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-D-galactose ( $^{18}\text{F}$ -FDGal) による肝癌のイメージング

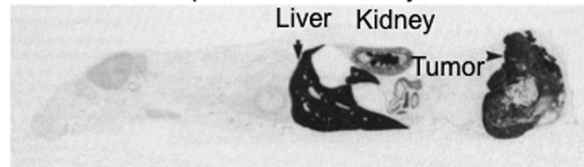
肝臓はガラクトース代謝活性が高く、ガラクトース負荷後の処理能が肝機能検査として用いられた時代もある。筆者ら<sup>12,13)</sup> は PET により肝ガラクトース代謝能の画像化を目的として、2-deoxy-2[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-D-galactose ( $^{18}\text{F}$ -FDGal) を開発した。 $^{18}\text{F}$ -FDGal は正常肝に高集積を示し、四塩化炭素投与により作成したラット障害肝には、正常肝に比べて集積が低下し、肝機能を反映することを示した。<sup>13)</sup> また、代謝産物分析により、 $^{18}\text{F}$ -FDGal は galactokinase によってリン酸化され  $^{18}\text{F}$ -FDGal-1 リン酸となり、次いで UDP- $^{18}\text{F}$ -FDGal の形で肝臓内にトラップされることを示した。<sup>14)</sup>

筆者ら<sup>15)</sup> は分化程度の異なるマウスおよびラッ

#### AH109A (poorly differentiated)



#### 5123D Morris hepatoma (moderately differentiated)



#### C3H spontaneous hepatoma (highly differentiated)

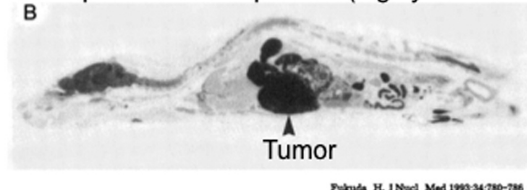


Fig. 9. Autoradiograms of hepatoma bearing rats and mouse with  $^{18}\text{F}$ -FDGal

High accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDGal was observed in highly differentiated hepatoma (Fukuda H, et al. J. Nucl. Med. 34, 1993, ref 15).



トの hepatoma (HCC) を用いて  $^{18}\text{F}$ -FDGal の取り込みを検討した. 高分化型の C3H マウス自然発生肝癌の取り込みは極めて高く, 正常肝の 92% であった. また, 中分化型の 5123D モーリス肝癌では正常肝の 33% を示した. 一方, 未分化の AH109A 肝癌では 16% であった (Fig. 9). この結果は, 高分化型の肝癌は肝細胞の持つガラクトース代謝酵素を保持しており, 未分化になるとそれを失うことを示唆している.

Fig. 10 は Hepatocellular carcinoma (HCC) の転移病巣の  $^{18}\text{F}$ -FDGal による PET 画像である. 右眼窩の転移巣に極めて高い集積が見られた. 一方, 脳を含む周囲の正常組織にはほとんど取り込みが見られなかった. このことから, HCC の全身検索に有用と考えられる.

Fig. 11 は大腸癌の肝転移巣の  $^{18}\text{F}$ -FDGal による PET 画像である. 正常肝には  $^{18}\text{F}$ -FDGal の高い集積が見られるが, 転移巣への集積は見られない.

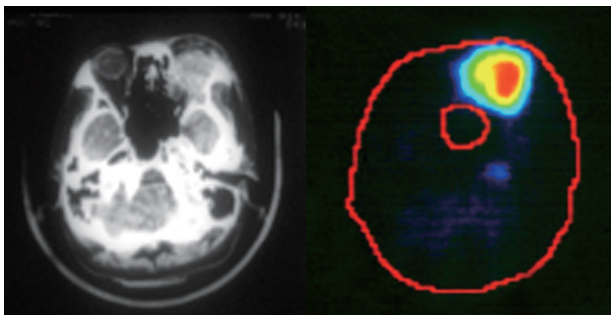


Fig. 10. PET image of the orbital metastasis from HCC with  $^{18}\text{F}$ -FDGal  
High radioactivity was observed in left orbital tumor with low background level.

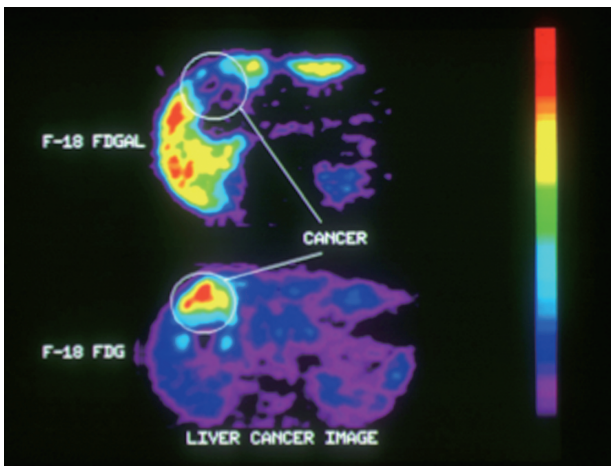


Fig. 11. PET image with  $^{18}\text{F}$ -FDGal and  $^{18}\text{F}$ -FDG of liver metastasis from colon cancer  
 $^{18}\text{F}$ -FDG accumulated much in the tumor but  $^{18}\text{F}$ -FDGal did not.

この結果は, HCC は肝細胞の持つガラクトース代謝酵素を保持しているため高集積を示し, 一方, 肝細胞以外の組織由来の癌はガラクトース代謝酵素を持っていないために,  $^{18}\text{F}$ -FDGal は集積しないと解釈できる. この転移巣には  $^{18}\text{F}$ -FDG は高集積を示している.

以上, 動物実験および臨床研究で示したように,  $^{18}\text{F}$ -FDGal は肝細胞 (腎細胞) の持つガラクトース代謝能を画像化する組織特異的な標識化合物であり, 肝細胞あるいは腎細胞由来の癌の形質発現の程度 (分化度) を判定できる. 一方,  $^{18}\text{F}$ -FDG はすべての癌に共通なエネルギー代謝の程度を判定できる. 両者を組み合わせることにより, ヒト癌を対象とした癌の生物学的特徴付け (biological characterization) が可能になると筆者は考えている.

### 7) $^{18}\text{F}$ -FDG PET による肺癌診断の精度

Fig. 12 は肺の悪性腫瘍および良性腫瘍の  $^{18}\text{F}$ -FDG 取り込みを示したものである. 悪性腫瘍の取り込みは高く, 腫瘍/筋肉比で示した取り込みは平均 4.4 である. 一方, 良性腫瘍の取り込みは低く, 平均 1.4 で有意の差があったが, 値の範囲は

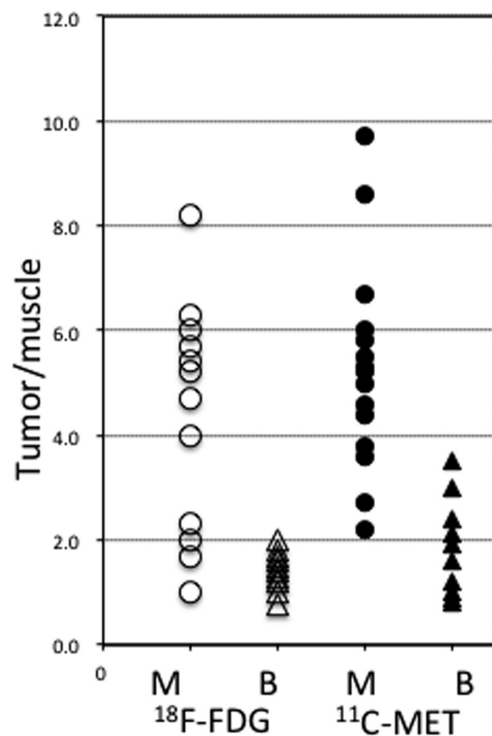


Fig. 12. Uptakes of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{11}\text{C}$ -methionine in malignant and benign lung nodules  
○, ●, M: malignant nodule, △, ▲, B: benign nodule (Kubota K, et al. J. Nucl. Med. 31, 1990, ref 16).

オーバーラップしている。また、 $^{11}\text{C}$ -methionine についても結果を示している。悪性、良性腫瘍の平均値はそれぞれ、5.3, 1.8であった。

この結果から、PETによる肺悪性腫瘍と肺良性腫瘍との鑑別診断の精度を評価すると、感度 (sensitivity - 癌を癌と診断する精度) 83%, 特異度 (specificity - 非癌を非癌と診断する精度) 90%, 正診率 (accuracy - 感度と特異度を総合した精度) 86%であった (Table 2)。この窪田ら<sup>16)</sup>の報告は診断精度を検討した世界最初の論文であり、このデータがPET癌診断の健康保険収載のきっかけとなった。また、 $^{11}\text{C}$ -methionineによる良悪性鑑別診断の感度、特異度、正診率はそれぞれ、93%, 60%, 79%であった (Table 2)。

Table 2. Diagnostic accuracy of  $^{18}\text{F}$ -FDG or  $^{11}\text{C}$ -methionine for differential diagnosis between malignant and lung nodules

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
$^{18}\text{F}$ -FDG	83%	90%	86%
$^{11}\text{C}$ -MET	93%	60%	79%

MET = methionine

(Kubota K, et al. J. Nucl. Med. 31, 1990, ref 16).

### 8) 東北大学で開発されたその他の癌診断用ポジトロン標識化合物と基礎研究の成果

癌は代謝が亢進していることから、糖、アミノ酸および核酸の類似化合物をPET癌診断に利用することができる。この範疇に入る標識化合物としては、これまで $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -FDM,  $^{18}\text{F}$ -FDGalおよび $^{11}\text{C}$ -methionineについて述べた。その他に核酸類

では $^{18}\text{F}$ -デオキシウリジンを開発し臨床研究も行ったが、腫瘍への集積が低くその後の発展はなかった。核酸類では、Shieldsら<sup>17)</sup>が開発した3'-Deoxy-3'-[ $^{18}\text{F}$ ]fluorothymidineが現在最も汎用されている。

アミノ酸類では [ $^{18}\text{F}$ ]fluoromethyl tyrosine ( $^{18}\text{F}$ -FMT)を開発した。鈴木ら<sup>18)</sup>はラット腫瘍を用いた基礎実験により、腫瘍には高集積を示すが、炎症には集積が低いことを明らかにした (Fig. 13)。今後の臨床応用が期待される化合物である。

$^{18}\text{F}$ -FRP170は低酸素細胞のイメージング剤用薬剤である。金田ら<sup>19)</sup>により虚血心筋の画像化に成功している (動物モデル)。また、癌の治療抵抗性に関する腫瘍内の低酸素細胞イメージング用薬剤としても有効である。Fig. 14は、血流トレーサである $^{14}\text{C}$ -IAPと $^{18}\text{F}$ -FRP170を用いたマウス腫瘍の二重標識オートラジオグラムである。低血流の腫瘍部には $^{18}\text{F}$ -FRP170の集積が高く、高血流部には集積が少ない。低血流部位は低酸素状態と推定される。従来の $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazoleよりも $^{18}\text{F}$ -FRP170は血中クリアランスが早く、早期に画像撮像が可能である。癌の低酸素細胞イメージング剤として有望であり、臨床研究が進行中である。<sup>20)</sup>

Fig. 15に、これまでに東北大学関係者が標識合成を行った代表的な癌診断用ポジトロン標識化合物を示した (下線表示)。ここには示していないが、他には、MMP阻害剤のポジトロン標識化合物で癌の浸潤や転移能の画像化を目的とする $^{18}\text{F}$ -SAV47<sup>21)</sup>や膜電位を反映する標識化合物の開発などを現在行っている。

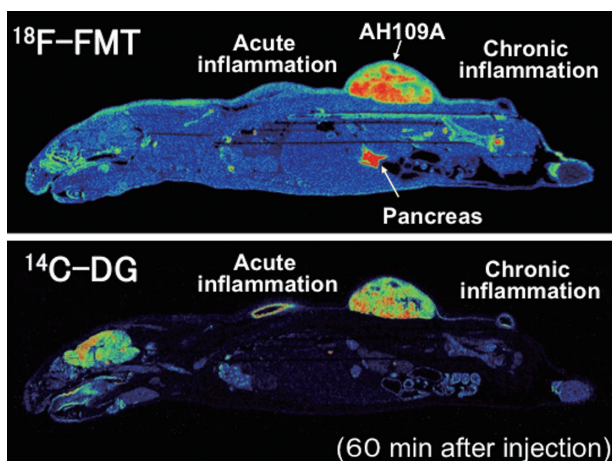


Fig. 13. Double tracer autoradiogram of AH109A tumor and turpentine oil-induced inflammation bearing rat (Suzuki M, et al. Ann Nucl. Med, 2005, ref 18).

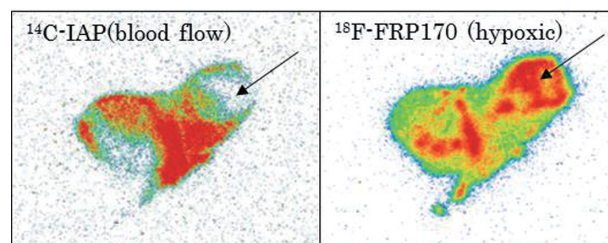


Fig. 14. Double tracer autoradiogram of mouse FSa tumor  $^{14}\text{C}$ -IAP: iodo antipyrin (blood flow tracer),  $^{18}\text{F}$ -FRP170: hypoxic sensitizer. (Courtesy of Dr. Kaneta T.)



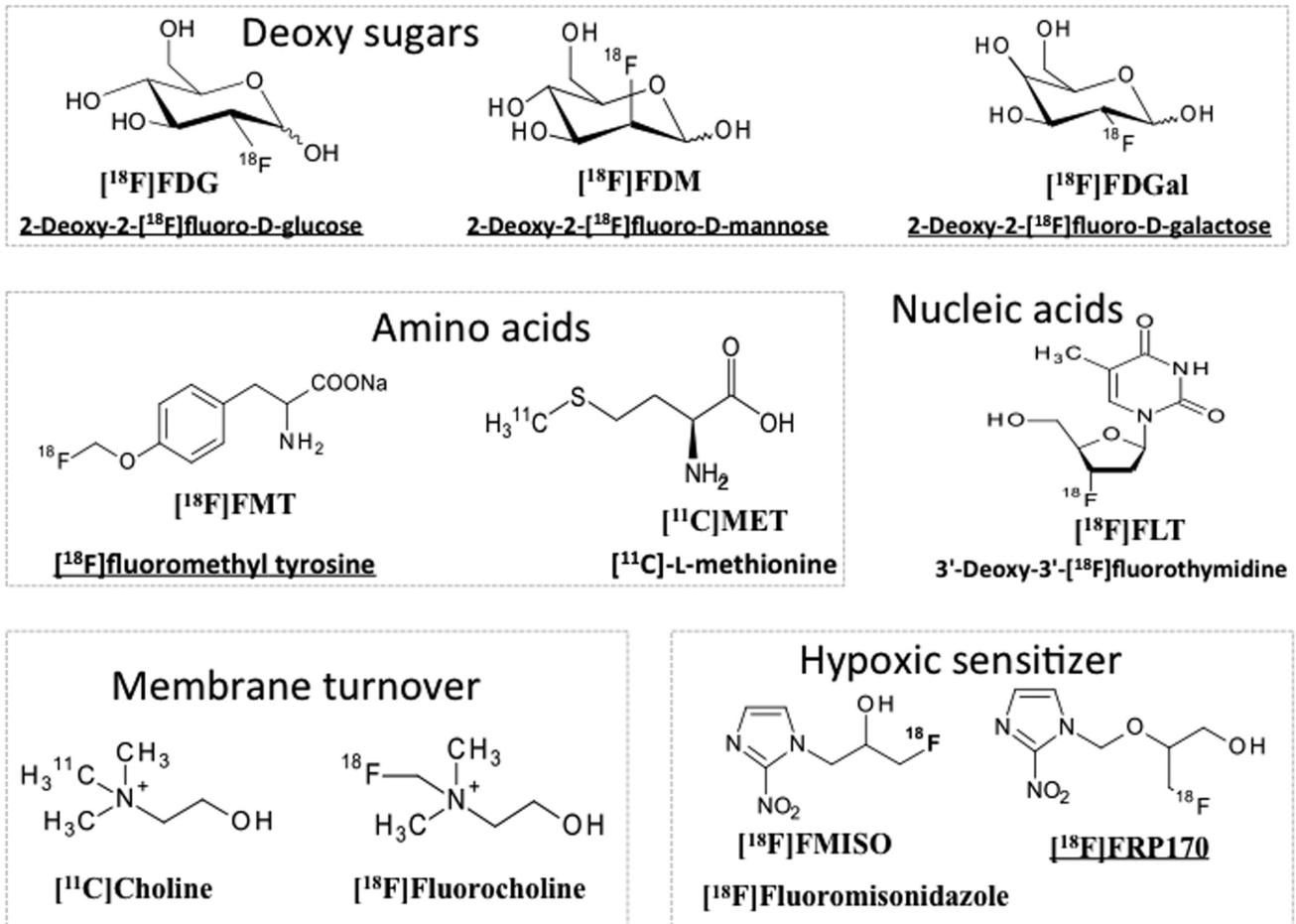


Fig. 15. Chemical structures of positron labeled radiopharmaceuticals for cancer imaging by PET that Tohoku University related chemists developed first in the world.

### 3. PET 癌診断の臨床的有用性

ここでは、健康保険診療に記載されている <sup>18</sup>F-FDG の臨床的有用性について述べる。

#### 1) 癌の検出 (イメージング)

Fig. 16 に肺癌患者の <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT 画像を示した。肺癌の病巣および転移リンパ節に <sup>18</sup>F-FDG の高い集積が見られる。PET 画像は代謝の程度を画像化したもので、しかも、空間分解能が低いために解剖学的情報が少ない。これを補うために開発されたのが PET/CT である。同一のガントリー内に PET 装置と CT 装置が組み込まれており、CT データを PET 画像の減弱補正に利用できるのみならず、Fig. 16 に示すように PET 画像と形態情報を持つ CT 画像の正確な重ね合わせが可能である。また、最新の PET 装置を用いれば、20 分程度で頭から大腿部までを撮像することが可能である。このように全身を容易に検索できることが PET の特徴である。

Fig. 17 は食道癌の症例である。左画像で主病巣

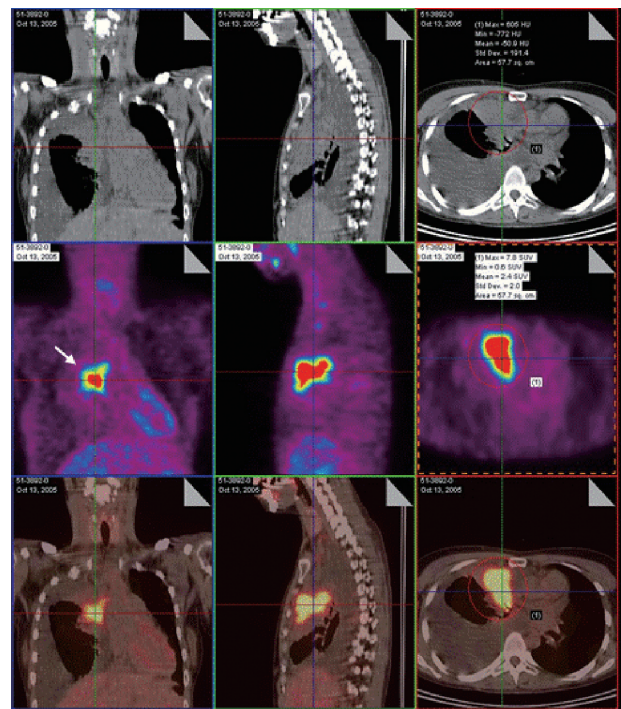


Fig. 16. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT image of a lung cancer

Upper row: CT image, middle row: PET image, lower row: fused CT and PET image.



およびその上方の skip lesion に  $^{18}\text{F}$ -FDG の集積が求められる。また、右鎖骨上窩のリンパ節転移部位にも  $^{18}\text{F}$ -FDG の集積がみられた (画像非表示)。

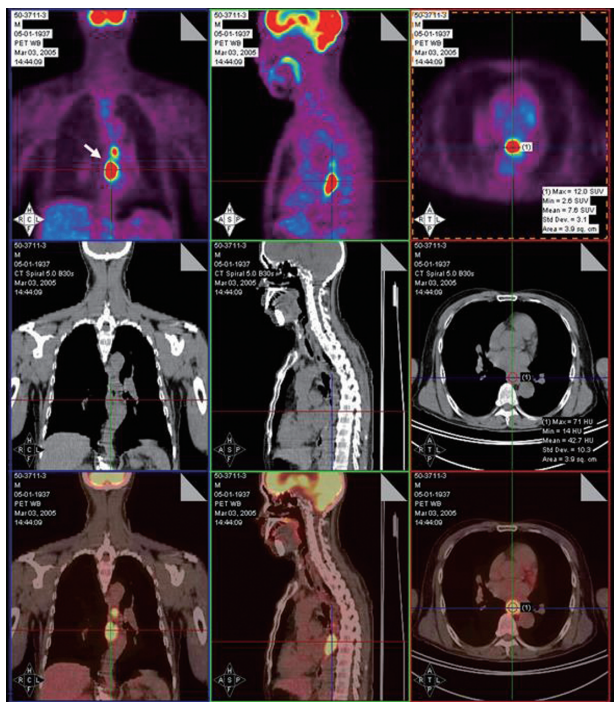


Fig. 17.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT image of an esophageal cancer  
Upper raw: CT image, middle raw: PET image, lower raw: fused CT and PET image.

## 2) 腫瘍の良悪性の鑑別

$^{18}\text{F}$ -FDG は悪性腫瘍に高集積を示し、良性腫瘍には集積が低いことを利用して悪性と良性の鑑別を行うことができる。生理的集積が少ない肺とのコントラストで最も検出条件の良い肺癌を例にとると、PET による肺腫瘍の良悪性鑑別診断の感度 (癌を癌と診断する確率) と特異度に関する多数の論文をメタ解析した結果、感度は 96%、特異度は 78% 程度であると報告されている。このことを世界で初めて報告したのは、Fig. 12, Table 2 で示した通り、窪田<sup>16)</sup>である。

## 3) 病期診断

癌の進行度を示す指標として病期 (Stage) がある。腫瘍の大きさ (T 因子)、リンパ節転移の有無と広がり (N 因子) および全身転移の有無 (M 因子) の組み合わせにより、病期が決まる。病期は癌の治療法の決定や患者の予後を規程する重要な因子である。例えば肺癌においては、I 期の肺癌患者の手術後の 5 年生存率は 80% 以上であるが、II 期では約 60%、III 期では 30% 以下に低下する。癌の病

期診断は、CT や MRI と比べて PET が優れているといわれている。肺癌では  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT による感度、特異度はそれぞれ 77~89%、84~94% であるのに対して最新の多検出器型 CT (MDCT) でも、感度、特異度はそれぞれ 59~70%、59~69% であり、PET/CT の方が優れていた<sup>22)</sup> (Table 3)。

全身転移 (M 因子) の有無は手術適応の決定に重要である。PET 検査により予期しない遠隔転移巣が発見されたために、治療方針が変更されることがある。PET 検査により遠隔転移が発見されて治療法が手術から化学療法に変更となることもまれではない。

Table 3. Diagnostic accuracy of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for the staging of lung cancer

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
PET	83%	91%	82%
PET/CT	77~89%	84~94%	83~93%
CT	64%	74%	68%
MD-CT	59~70%	59~69%	60~69%

## 4) 再発診断、治療効果判定 (restaging)

癌の治療後に病巣部位の経過を観察する際、癌の再発なのか、治療後の瘢痕なのか判断に苦しむことが少なくない。肺癌や耳鼻科領域の癌 (頭頸部癌) の再発判定において、PET による判定の方が CT や MRI より優れているとされている。Fig. 18 は上顎洞癌の再発診断に PET が有効であった症例である。上顎洞癌の放射線化学療法後の経過観察中に MRI で再発が 2 箇所疑われたが、PET 検査では 1 箇所のみが陽性で、他は  $^{18}\text{F}$ -FDG 集積は認められなかった。経過観察の結果 PET の方が再発を正しく診断したことが判明した。窪田ら<sup>25)</sup>は頭

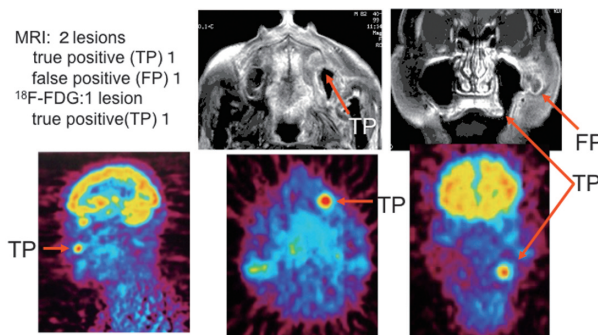


Fig. 18. Recurrence of maxillary cancer after radiochemotherapy

TP: true positive, FP: false positive (Kubota K., et al. Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag. 31, 2004, ref 25).

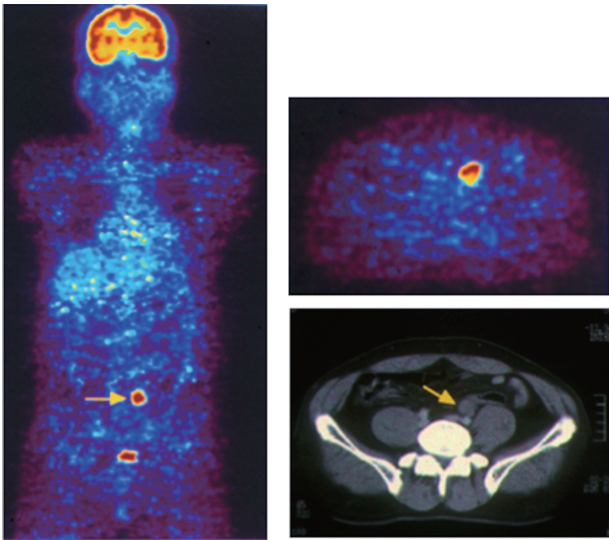


Fig. 19.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET of recurrent colon cancer  
CEA value elevated at 1.5 years after operation. Recurrent tumor was visualized in the lower abdomen by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (upper right).

頸部癌の再発診断では PET の方が、CT、MRI よりも優れていることを報告した。

Fig. 19 は大腸癌の手術後に血液腫瘍マーカーが上昇して再発が疑われた症例である。CT、MRI 等の検査を行ったが、再発病巣を特定できず経過観察となった。半年後に行った  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET 検査で下腹部に再発巣が確認された。当初、CT では病変を指摘できなかったが、PET 画像を参照した読影の結果、腹部リンパ節の転移（再発）であった。

### 5) PET による癌の放射線治療や化学療法の効果判定

PET による癌の放射線治療や化学療法の効果判定は基礎研究で示した通り有効で、多くの臨床評価の報告があるが我が国においては保険診療としては認められていない（米国においては re-staging として認められている）。

## 4. PET 癌診断法の問題点と限界

### 1) 空間分解能の限界

PET 装置の実効的空間分解能は 5-6 mm で X 線 CT (1 mm 以下) よりもかなり低い。対象物のサイズが小さい場合、放射能が過小評価される。これを部分容積効果と呼んでいる。Fig. 20 はサイズの異なる球形ファントムの回復係数 (recovery coefficient-RC) を示したものである。すべて同じ放射能濃度であるにもかかわらず、1 cm 直径では真のカウントの 40% まで低下している。この実験

ではファントムの背景に 1/4 放射能濃度の溶液を満たしており、本来の RC の定義とは異なるが、実際の臨床には近い状況である。このように、大きさが 1 cm に満たない癌では集積が過小評価され、偽陰性となることがあるので注意が必要である。

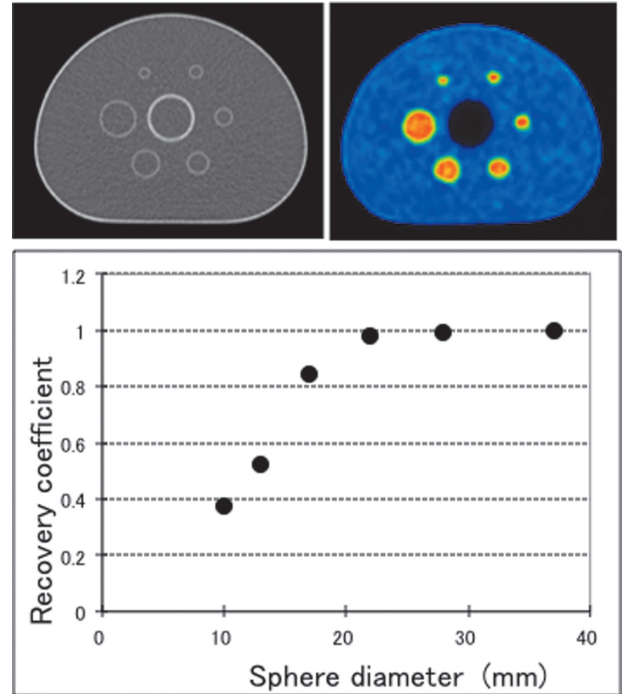


Fig. 20. Recovery coefficient (RC) as a function of phantom sphere sizes

Upper left: CT image. Upper right: PET image. Lower: RC as a function of sphere size. The radioactive concentrations in the spheres are same.

### 2) 悪性病変でも集積が低いもの

肝細胞由来の高分化型肝細胞癌 (HCC) は癌化しても正常肝の持つ glucose-6-phosphatase を保持している。このため、正常肝における  $^{18}\text{F}$ -FDG の動態と同様に  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-P が脱リン酸化され  $^{18}\text{F}$ -FDG が細胞外に逆拡散されてしまう。Fig. 21 に示すように、HCC への集積は周囲の正常肝とほぼ同等で区別がつかない。また、気管支肺胞上皮癌や高分化肺腺癌はグルコーストランスポータ-1 の発現が少ないため集積が低く、偽陰性となることが多い。また、細胞密度の低い高分化型肺腺癌は部分容積効果により集積が過小評価され、陰性となることが多い (Fig. 22)。また、Fig. 20 で示したように、1 cm 以下の小さな癌は RC が低く、集積が過小評価されるために、本来は高い集積でも見かけ上、集積していないように見えることもあるので注意が必要である。



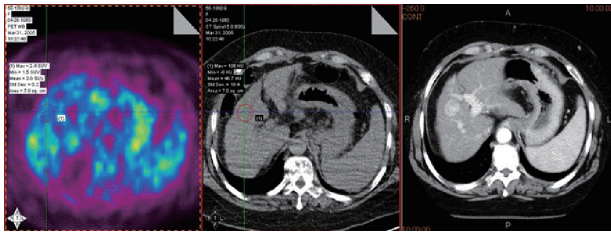


Fig. 21. Low accumulation of <sup>18</sup>F-FDG in hepatocellular carcinoma (HCC)

Left: PET, middle: CT, right: contrast enhanced CT visualized HCC.

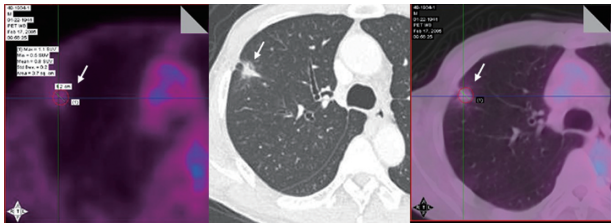


Fig. 22. Low accumulation of <sup>18</sup>F-FDG in well-differentiated lung adenocarcinoma

Left: PET image, enter: CT image, right: fused CT and PET image.

### 3) 良性腫瘍, 炎症性疾患に対する集積

「2, 5) <sup>18</sup>F-FDG の炎症細胞への高集積」の項で述べた通り, マクロファージやリンパ球などの細胞は嫌気性解糖が主でグルコース消費量が多いため <sup>18</sup>F-FDG の取り込みが高い. このため, サルコイドーシス (Fig. 23) や活動性結核などマクロファージ系の細胞が肉芽腫を形成するような病変は <sup>18</sup>F-FDG が高集積を示す. サルコイドーシスの病変分布は悪性リンパ腫とよく似ており, 鑑別が必要である. また, 膿瘍や肺炎など炎症性疾患にも集積する. これまで述べた <sup>18</sup>F-FDG PET による癌診断の留意点・限界を Table 4 にまとめた.

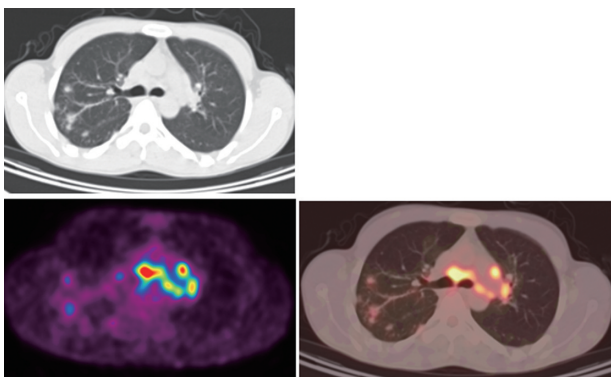


Fig. 23. <sup>18</sup>F-FDG PET in a patient with sarcoidosis

Upper left: CT image, lower left: PET image, lower right: fused CT and PET image. High accumulation was observed in hilar and mediastinal lymphnodes.

Table 4. <sup>18</sup>F-FDG PET 癌診断の留意点・限界

- ・装置の空間分解能に依存するカウントの過小評価 - 腫瘍サイズ 1 cm 以下は検出率低下 (偽陰性)
- ・<sup>18</sup>F-FDG 集積の低い悪性腫瘍 - 肝細胞癌 (HCC), 腎細胞癌 (RCC), 高分化肺腺癌
- ・<sup>18</sup>F-FDG 集積の高い非悪性腫瘍 - サルコイドーシス, ワルチン腫瘍
- ・炎症性疾患への <sup>18</sup>F-FDG 集積 - 活動性結核, 膿瘍, リウマチ性疾患, 放射線肺炎など

## 5. 最後に

以上, PET による癌診断法開発において果たした東北大学の先駆的業績を示すとともに, 現在保険診療として行われている <sup>18</sup>F-FDG PET の臨床的有用性と限界について示した. <sup>18</sup>F-FDG PET はいまや癌診療に欠かせない診断法となっている. 癌の診断・治療を科学的, 客観的証拠に基づいて行う, いわゆる evidence based medicine のための重要な手段と筆者は考えている.

## 謝辞

本総説は 2013 年 11 月 16 日に開催された東北薬科大学生涯セミナーにおける講演内容をまとめたものである.

## REFERENCES

- 1) Ido T., Wan C-N., Casella V., Fowler J. S., Wolf A. P., Reivich M., Kuhl D. E., "Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. <sup>18</sup>F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and <sup>14</sup>C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose," *J. Labelled Compds. Radiopharm.*, **14**(2): 175-183 (1978).
- 2) Phelps M. E., Hunag S. C., Hoffman E. J., Selin C., Sokoloff L., Kuhl D. E., "Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolism rate in humans with (F-18) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method," *Ann. Neurol.*, **6**, 371-388 (1979).
- 3) Fukuda H., Matsuzawa T., Abe Y., Endo S., Yamada K., Kubota K., Hatazawa J., Sato T., Ito M., Takahashi T., Iwata R., Ido T., "Experimental study for cancer diagnosis with positron-labeled fluorinated glucose analogs [F-18]-2-fluoro-2-deoxy-D-mannose a new tracer for cancer detection," *Eur. J. Nucl. Med.*, **7**, 294-297 (1982).



- 4) Fukuda H., Kubota K., Matsuzawa T., "Pioneering and fundamental achievements in positron emission tomography (PET) in Oncology," *Tohoku J. Exp. Med.*, **230**: 155–169 (2013).
- 5) Kubota K., "From tumor biology to clinical PET: A review of positron emission tomography (PET) in oncology," *Ann. Nucl. Med.*, **16**, 471–486 (2001).
- 6) Czernin J., "Oncological application of FDG-PET," In *PET Molecular Imaging and its Biological Applications*, eds. by Phelps M. E., Springer, 2004, pp.321–388.
- 7) Kubota K., Ito M., Fukuda H., Abe Y., Ito K., Fujiwara T., Yoshioka S., Hatazawa J., Matsuzawa T., Iwata R., Watanuki S., Ishiwata K., Ido T., "Cancer diagnosis with positron computed tomography and carbon-11 labeled L-methionine," *The Lancet*, **2**, 1192–1193 (1983).
- 8) Abe Y., Matsuzawa T., Fujiwara T., Fukuda H., Ito M., Yamada K., Yamaguchi K., Sato T., Ido T., "Assessment of radiotherapeutic effects on experimental tumors using  $^{18}\text{F}$ -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose," *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, 325–328 (1986).
- 9) Kubota K., Matsuzawa T., Takahashi T., Fujiwara T., Kinomura S., Ido T., Sato T., Kubota R., Tada M., Ishiwata K., "Rapid and sensitive response of carbon-11-L-methionine tumor uptake to irradiation," *J. Nucl. Med.*, **30**, 2012–2016 (1989).
- 10) Furumoto S., Shinbo R., Iwata R., Ishikawa Y., Yanai K., Yoshioka T., Fukuda H., "In vitro and in vivo characterization of 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-mannose as a tumor-imaging agent for positron emission tomography," *J. Nucl. Med.*, **54**: 1354–1361 (2013).
- 11) Kubota R., Yamada S., Kubota K., Ishiwata K., Tamahashi N., Ido T., "Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography," *J. Nucl. Med.*, **33**, 1972–1980 (1992).
- 12) Tada M., Matsuzawa T., Ohruji H., Fukuda H., Ido T., Takahashi T., Shinohara M., Komatsu K., "Synthesis of some 2-deoxy-2-fluoro $^{18}\text{F}$ hexopyranoses, potential diagnostic imaging agents," *HETEROCYCLES*, **22**: 565–568 (1984).
- 13) Fukuda H., Matsuzawa T., Tada M., Takahashi T., Ishiwata K., Yamada K., Abe Y., Yoshioka S., Sato T., Ido T., "2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-galactose. A new tracer for the measurement of galactose metabolism in the liver by positron emission tomography," *Eur. J. Nucl. Med.*, **11**, 444–448 (1986).
- 14) Ishiwata K., Ido T., Imahori Y., Yamaguchi K., Fukuda H., Tada M., Matsuzawa T., "Accumulation of 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-galactose in the liver by phosphate and uridylylate trapping," *Nucl. Med. Biol.*, **15**, 271–276 (1988).
- 15) Fukuda H., Takahashi J., Fujiwara T., Yamaguchi K., Abe Y., Kubota K., Sato T., Miyazawa H., Hatazawa J., Tada M., Ishiwata K., Ido T., "High accumulation of 2-deoxy-2-fluoro-18-fluoro-D-galactose by well-differentiated hepatomas of mice and rats," *J. Nucl. Med.*, **34**, 780–786 (1993).
- 16) Kubota K., Matsuzawa T., Fujiwara T., Ito M., Hatazawa J., Ishiwata K., Iwata R., Ido T., "Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: A prospective study," *J. Nucl. Med.*, **31**, 1927–1933 (1990).
- 17) Shields A. F., Grierson J. R., Dohmen B. M., Machulla H.-J., Stayanoff J. C., Lawhorn-Crews J. M., Obradovich J. E., Muzik O., Thomas J. Mangner T. J., "Imaging of proliferation in vivo with  $^{18}\text{F}$ -FLT and positron emission tomography," *Nature Medicine*, **4**: 1334–1336 (1998).
- 18) Suzuki M., Yamaguchi K., Honda G., Iwata R., Furumoto S., Jeong M. G., Fukuda H., Itoh M., "An experimental study on O- $^{18}\text{F}$ fluoromethyl-L-tyrosine for differentiation between tumor and inflammatory tissues," *Ann. Nucl. Med.*, **19**: 589–595 (2005).
- 19) Kaneta T., Takai Y., Kagaya Y., Yamane Y., Wada H., Yuki M., Iwata R., Tsujitani M., Takahashi S. A., Yamada S., "Imaging of ischemic but viable myocardium using a new  $^{18}\text{F}$ -labeled 2-nitroimidazole analog,  $^{18}\text{F}$ -FRP170," *J. Nucl. Med.*, **43**: 109–116 (2002).
- 20) Kaneta T., Takai Y., Iwata R., Hakamatsuka T., Yasuda H., Nakayama K., Ishikawa Y., Watanuki S., Furumoto S., Funaki Y., Nakata E., Jingu K., Tsujitani M., Itoh M., Fukuda H., Takahashi S., Yamada S., "Initial evaluation of dynamic human imaging using  $^{18}\text{F}$ -FRP170 as a new PET tracer for imaging hypoxia," *Ann. Nucl. Med.*, **21** (2): 101–107 (2007).

- 21) Hara T., Inagaki K., Kosaka N., Morita T., "Sensitive detection of mediastinal lymphnode metastasis of lung cancer with  $^{11}\text{C}$ -choline PET," *J. Nucl. Med.*, **41**: 1507–1513 (2000).
- 22) Hara T., Kosaka N., Kishi H., "Development of  $^{18}\text{F}$ -fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: Synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging," *J. Nucl. Med.*, **43**: 187–199 (2002).
- 23) Furumoto S., Iwata R., Ido T., "Design and synthesis of fluorine-18 labeled matrix metalloproteinase-2 inhibitor for cancer imaging," *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **45**: 975–986 (2002).
- 24) Gambhir S. S., Czernin J., Schwimmer J., Silverman D. H. S., Coleman R. E., Phelps M. E., "A Tabulated Summary of the FDG PET Literature," *J. Nucl. Med.*, **42**: 1S–93S (2001).
- 25) Kubota K., Yokoyama J., Yamaguchi K., "FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy comparison with MRI/CT," *Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag.*, **31**: 590–595 (2004).