

## SPECT イメージング

SPECT 製剤で脳腫瘍診断にもっとも使用されているのは TlCl<sub>2</sub> である。TlCl<sub>2</sub> は体内ではカリウムと類似の動態を示し、血流に従って分布し、腫瘍の Na-K ポンプを通して細胞内に取り込まれる。この取り込み量は腫瘍悪性度と相関する<sup>14)</sup>。早期像に加え後期像を撮像することで Tl 停滞率 (retention index) が算出され、この指標は MIB-1 の発現と相関し悪性度診断に有用である<sup>15)</sup>。ただし、Tl は BBB を通過しないため、low-grade glioma の描出は困難な症例もある。また、PET 装置に比較し SPECT 装置の空間分解能は低いため、装置・コリメータなどにもよるがおおむね 2.0 cm 径以下の病変は集積の正確な評価が難しい<sup>16)</sup>。

IMP はアミン誘導体で、BBB を通過し、脳血流に従って分布する。集積機序は必ずしも明らかとなっていないが、非特異的なアミン結合部位との親和性が主な要因と考えられている<sup>17)</sup>。投与後の早期相 (投与後 15~60 分) は脳血流量を反映するため、脳血流測定に広く使用されている。60 分以降は少しずつ washout されるが、CNS lymphoma や悪性黒色腫、肺小細胞癌は IMP が再分布する性質があり、後期相 (6 時間後や 24 時間後) を撮像し経時変化をみることで、これらの診断に役立つ<sup>18)</sup>。

## むすび

核医学検査は、非侵襲的に生理機能の変化や病態を捉えることができるが、一方で、多くの要因によって結果が変動する。検査前の食事制限や検査中の体動、音や光など環境要因のほか、薬剤の投与量、撮像プロトコル、撮像装置の違いは得られるデータに影響するため、これらの違いを考慮してデータや結果を解釈する必要がある。検査ごとに標準的なプロトコルが整備されつつあるが、装置の違いを含めた完全な標準化は難しいとされ、客観的な数値・指標を算出するには適正プロトコル、パラメータを決めて遵守する必要がある。また、不要な変動因子をできるだけ排除するには主治医や患者さんの協力が欠かせない。適切に行われた核医学結果は、他の検査では得られない in vivo における腫瘍の生物学的特性に関する情報を提供しうる。

## 文献

- 1) Kitada T, et al. Radiat Biol Res Commun. 2013; 48: 82.
- 2) Kaschten B, et al. J Nucl Med. 1998; 39: 778.
- 3) Herholz K, et al. Neurology. 1998; 50: 1316.
- 4) Van Laere K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005; 32: 39.
- 5) Terakawa Y, et al. J Nucl Med. 2008; 49: 694.
- 6) Weber WA, et al. Eur J Nucl Med. 2000; 27: 542.
- 7) Grosu AL, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81: 1049.
- 8) Becherer A, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30: 1561.
- 9) Chen W, et al. J Nucl Med. 2005; 46: 945.
- 10) Jacobs AH, et al. J Nucl Med. 2005; 46: 1948.
- 11) Saga T, et al. Clin Nucl Med. 2006; 31: 774.
- 12) Hirata K, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012; 39: 760.
- 13) Spence AM, et al. Clin Cancer Res. 2008; 14: 2623.
- 14) Sasaki M, et al. Eur J Nucl Med. 1998; 25: 1261.
- 15) Asano K, et al. Brain Tumor Pathol. 2010; 27: 1.
- 16) Clarke LP, et al. Nucl Med Commun. 1986; 7: 363.
- 17) Winchell HS, et al. J Nucl Med. 1980; 21: 940.
- 18) Shinoda J, et al. J Neurooncol. 2003; 61: 261.

究されているのが、FET と FDOPA である。FET は人工アミノ酸で、静脈投与されると BBB を通過し、アミノ酸トランスポーターにより細胞内に取り込まれる。MET などの天然アミノ酸と異なり、蛋白合成系には組み込まれない。再発診断時の症例で MET と直接比較した報告では、腫瘍への集積の経時変化は類似しており、L/N 比もよく相関し ( $r=0.81$ )、診断能に有意差は認められていない<sup>6,7)</sup>。FDOPA はドーパミンの前駆物質である DOPA の類似体で、BBB を通過し、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素によって代謝される。すでにパーキンソン病や神経内分泌腫瘍の診断などで臨床研究が多数なされている。脳腫瘍において MET と直接比較した報告では腫瘍の描出が類似し、L/N 比の相関性も高いが、FDOPA はドーパミン作動性神経終末のシナプス小胞に貯蔵されるため、線条体に FDOPA 集積がある点異なる<sup>8)</sup>。FDOPA は経時的に線条体の集積が高くなるため、撮像時間が遅くなるにつれ線条体の腫瘍評価は難しくなる可能性がある。FET、FDOPA はともに MET と異なりポジトロン放出核種として <sup>18</sup>F 標識が可能で、<sup>11</sup>C と比較し半減期が長いこと臨床に使いやすい。また、FDG に比して正常灰白質への集積は低いこと腫瘍描出に優れるが、MET と同様に脱髄疾患など反応性組織の擬陽性に注意が必要である。

FLT は細胞内に取り込まれるチミジンキナーゼ (TK-1) によってリン酸化され、細胞内に集積する。TK-1 は細胞が分裂増殖するとき (特に G1 後期から S 期) に活性が亢進する特徴をもつため、FLT の集積程度は細胞増殖 (DNA 合成) の指標となる。FDG と比較し正常灰白質は非常に低く、病変と正常灰白質とのコントラストがよいが、低悪性度腫瘍の集積が正常脳実質と同程度の症例もあり、低悪性度腫瘍の検出には有用性が乏しい<sup>9,10)</sup>。一方、FLT の集積程度と腫瘍悪性度、Ki-67 との相関 ( $r=0.84$ ) が報告されており、高悪性度腫瘍の術前診断には高い有用性が示唆される<sup>9)</sup>。ただし、治療後の症例においては 6 人中 3 人で擬陽性も報告されており、FLT の集積増加に BBB の破綻の関与が考えられ、治療後の再発診断は難しい可能性がある<sup>11)</sup>。

低酸素状態は悪性腫瘍の治療抵抗性の重要な要因であり、低酸素細胞のイメージング製剤としては、<sup>18</sup>F-fluoromisonidazole (FMISO) が脳腫瘍や肺癌、頭頸部癌などを対象に臨床研究されている。FMISO はニトロイミダゾール誘導体で、受動拡散によって細胞内に入るとイミダゾール環のニトロ基が還元され、細胞内酸素分圧が低いと再酸化されずに極性の高いアミン系化合物になり、細胞内に蓄積する。脳神経膠腫では、WHO Grade IV を高い精度で Grade II、III と鑑別可能であったとする報告もあり<sup>12)</sup>、術前の FDG-PET で高悪性度腫瘍が疑われ、さらに WHO Grade IV と Grade III の鑑別を要する場合に有用である可能性がある。また、病理学的に神経膠芽腫と診断された症例のなかで、FMISO の集積程度と予後との関連も報告されている<sup>13)</sup>。

### III 悪性黒色腫

#### 悪性黒色腫の検査・診断 画像診断

#### PET

高橋美和子<sup>1</sup>  
古山桂太郎<sup>1</sup>

百瀬敏光<sup>1</sup>  
大友 邦<sup>1</sup>

門野岳史<sup>2</sup>

Key words : FDG-PET, PET/CT

#### 1 FDG-PET([<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography)

<sup>18</sup>F-FDGは、グルコース類似体で、グルコースと類似した体内動態を示す。<sup>18</sup>F-FDGは体内に静脈投与されると、血中からグルコーストランスポーターを介して細胞内に取り込まれ、ヘキソキナーゼによってリン酸化体となって細胞内に蓄積される。多くの悪性腫瘍は糖代謝が高く、正常組織より多くの<sup>18</sup>F-FDGを細胞内に取り込む。これにより、<sup>18</sup>F-FDGは悪性腫瘍の検出や体内分布、腫瘍の活動性を知るトレーサーとして临床上、広く利用されている。

グルコースの性質に従って体内に分布した<sup>18</sup>F-FDGの<sup>18</sup>Fからは、陽電子(positron)が放出される。<sup>18</sup>Fは陽電子放出核種であり、サイクロトロンを用いて核反応<sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>Fにより製造される。陽電子は、体内では2-3mm内にある電子と衝突し消滅するが、同時に、エネルギーとして2本の消滅放射線(511KeV)を対向180度方向に発生する。この2本の消滅放射線をPET装置によって同時計測し、位置情報とあわせ画像化する。体内で発生した消滅放射線の一部は、PET装置の検出器に到達する前に、体を構成する原子と物理学的相互作用によって減弱

する。体の深部から発生した消滅放射線は、減弱の影響を受けやすく、一般に、PET装置に付属した外部線源によってこの減弱を予測し補正する。近年、汎用性が高くなったPET/CTは、PET装置にCTが付属しており、ほぼ同時に撮像した低線量CTから、減弱の補正を行う。また、CT撮像の条件によっては、PET画像と重ね合わせることで、解剖学的位置の同定が容易になる。ただし、PET撮像時とCT撮像時の呼吸相は一致しないので、横隔膜周辺は大きくずれる可能性もあり、注意が必要である。

#### 2 FDG-PET検査の実際

FDG-PET検査は、空腹・安静状態で行われる。FDG投与前4-5時間は絶食にし、糖分やカロリーのあるものは摂取しない(水は摂取可)。血液中のグルコースはFDGの体内分布に影響を与えるため、FDG投与前に血糖値を確認する。検査時血糖は120mg/dL以下が望ましく、160mg/dL以上になると、FDGの正常臓器や腫瘍組織への集積は低下し、分布の解釈が難しい症例も増えてくる。また、血糖が高いからといって、検査直前にインスリンを投与すると、インスリンによってグルコーストランスポーターの発現を誘導し(主にGlut4)、FDGの体内動態

<sup>1</sup>Miwako Takahashi, <sup>2</sup>Toshimitsu Momose, <sup>3</sup>Takafumi Kadono, <sup>4</sup>Keitaro Koyama, <sup>5</sup>Kuni Ohtomo: <sup>1</sup>Department of Radiology, The University of Tokyo 東京大学医学部附属病院 放射線科 <sup>2</sup>Department of Dermatology 同皮膚科・皮膚光線レーザー科

が変化し、し、病変運動による肉に分布検査中も50分からおよそ30ないようから撮像終FDG-Iどのようしと算出さ被害につくとも発検査によただし、る実施、ことが前

#### 3 皮膚FDG

悪性黒リンパ節にことに役視的研究以上の経過し、FDGは、N1:323/23(10(それぞれMステー245/250(は84%)。針への影たタイミージング27/42症経過観察更されてに影響を

図1は70

が変化し、多くの症例では、筋肉にFDGが集積し、病変の評価が困難となる。検査前の過度の運動による筋肉負荷があると、容易にFDGが筋肉に分布するため、検査前は過度の運動を避け、検査中もなるべく安静を保つ。FDG投与後、約50分からPET装置で撮像を開始し、撮像は、おおよそ30-60分間かかり、この間は体を動かさないように注意する。検査時間は、FDG投与から撮像終了まで、一般的に約90-120分である。

FDG-PET検査による被曝は、付属のCTをどのように使うかにもよるが、約8.5-17.5mSVと算出されている。この程度の被曝による健康被害については十分解明されていないが、少なくとも発癌を確認した報告はなく、FDG-PET検査によって得られる患者の利益が優先される。ただし、適切な投与量・検査プロトコールによる実施、安全管理を行い、不要な被曝を避けることが前提である<sup>1)</sup>。

### 3 皮膚悪性黒色腫の診療におけるFDG-PET検査の役割

悪性黒色腫において、FDG-PETは、全身のリンパ節転移や遠隔転移をより正確に評価することに役立てられている。Reinhardtら<sup>2)</sup>の後方視的研究では、病理学的検索もしくは12カ月以上の経過観察をもとに確定された転移巣に対し、FDG-PET/CTによって、Nステージは、N1: 30/32(94%)、N2: 20/23(87%)、N3: 23/23(100%)の症例で正確になされ、CT単独(それぞれ78%、65%、78%)よりも高かった。MステージにおいてもFDG-PET/CTは245/250(98%)症例で正確に検出した(CT単独は84%)。また、FDG-PET/CT所見の治療方針への影響について、FDG-PET/CTを実施したタイミングごとに調べられており、初回ステージング時32/75症例(43%)、治療効果判定時27/42症例(64%)、再発時47/65症例(72%)、経過観察時15/68症例(22%)で治療方針が変更されており、FDG-PET/CT所見が治療方針に影響を与えている頻度は再発時で最も高い<sup>2)</sup>。図1は70歳代の症例で、再発時に行われた

FDG-PET画像である。この症例の初発時ステージングはpT4bN0M0(tumor thickness 4.5 mm)で、術後、化学療法中であったが、2年後に右骨盤部リンパ節転移が疑われ、FDG-PETを施行したところ、骨盤部リンパ節(矢印①)のほか、肝転移が新たに複数検出された(矢印②、断層像の矢印)。また、報告例<sup>3)</sup>をみると、FDG-PETによって、より多くの転移巣が検出され、治療方針が変更される症例が多いが、FDG-PETによって、転移の疑いが否定された症例や、また、多発転移疑いであったものが、単発の転移であることがわかり、外科治療が可能となった症例もあり、外科治療の適応を判断するうえでも有用である。ただし、部位によってはFDG-PETのみでは不十分な場合があり注意が必要である。脳、肝については、FDG-PETでは生理的集積が高いため、転移巣の検出がしばしば困難で、FDG-PET単独では特に小病変は検出できない可能性もある。また、肺の小病変についても、胸部CTによる検索もあわせて行うことが望まれる<sup>4,5)</sup>。

ミリ単位の精度を要する局所診断やセンチネルリンパ節の微小転移の検出は、現行のFDG-PETでは難しい<sup>6)</sup>。現在、臨床用に稼動しているPET装置の、識別可能な2点間の距離は、3-5mm程度であり、直径1.5cm程度以下の放射能分布になると、小さくなるにつれて真の放射能濃度よりも低く計測される<sup>7)</sup>。AJCCステージI-II症例におけるセンチネルリンパ節の転移検出については、RI法・色素併用法によるセンチネルリンパ節の同定とその生検結果に対し、FDG-PETの感度は低く、14%であったとの報告もある<sup>8)</sup>。ただし、ステージI-II症例609例を蓄積したメタアナリシスにおいては<sup>9)</sup>、FDG-PETによって、1例で、悪性黒色腫の転移を、10例で、ほかの悪性腫瘍の転移を検出しており、転移のリスクの高い症例や、他の悪性腫瘍の既往がある場合では、FDG-PETによって、悪性腫瘍の進展範囲を評価することで、個々の症例に応じた治療選択に役立つと考えられる。FDGの腫瘍への集積程度は組織型、分化度などによって様々であるが、悪性黒色腫はFDG



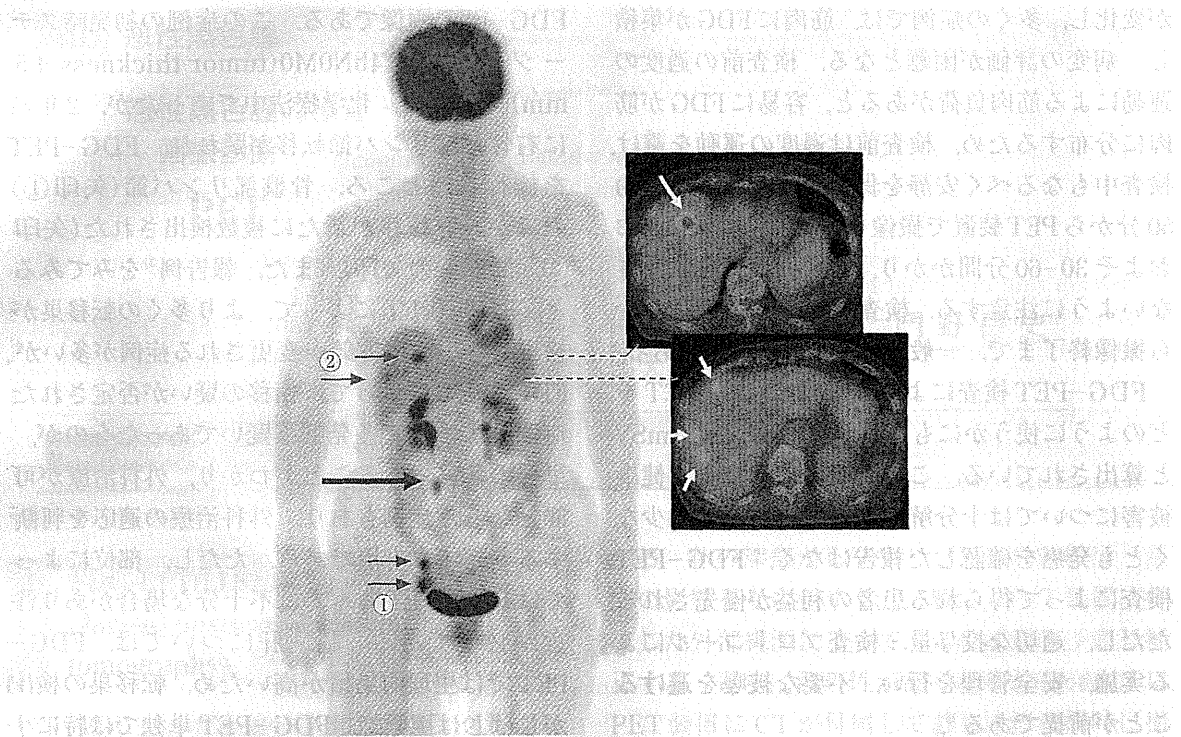


図1 再発時に施行されたFDG-PET

左(MIP像): 骨盤部リンパ節転移(矢印①)のほか, 複数の肝転移(矢印②)が新たに検出され, 治療方針が変更された。青矢印は右尿管の生理的描出である。右(肝臓レベルの断層像): 複数の肝転移巣が描出されている(白矢印)。

集積が高いものの一つである<sup>10)</sup>。多くの悪性腫瘍で, FDGの集積程度は細胞増殖能, 腫瘍増大速度と相関することが知られており, 腫瘍の悪性度を反映する<sup>11)</sup>。この性質を利用し, FDG-PETは化学療法における早期の効果判定や予後予測に応用されつつあり<sup>12)</sup>。また, 新規の治療薬の薬効評価方法としても利用されつつある。

#### 4 FDG-PETを実施・解釈する際の注意

FDG-PETは検査前から検査終了まで, 血糖値や体重を含めた患者の状態や, FDGの投与量, 装置や撮像条件, 画像再構成法, 装置の校正法など様々な要因が, 最終的な画像に影響を与える<sup>13)</sup>。PET撮像は, こうした変動要因を考慮した撮像パラメータの設定を適切に行うことが重要で, 一見, 画像をみただけでは, 適切なプロトコールのもと実施されているかどうかは,

専門家であっても判断が難しいことがあり, 画質や表示方法によっては, 誤診につながるので最大の注意が必要である。

FDG-PETの偽陰性, 偽陽性所見にも注意が必要である。悪性黒色腫において, 偽陰性となることが多いのは, 小病変や生理的集積部位(脳, 肝)の病変である。偽陽性で多いのは炎症組織で, また, 肺結核の既往がある場合は, 縦隔肺門リンパ節が高くなることが多い。臨床所見や, 既往をよく確認する必要がある。尿管内のFDGによる生理的描出も, 骨盤内リンパ節との鑑別は慎重を要する。唾液腺や甲状腺の良性腫瘍(特に耳下腺ワルチン腫瘍, 甲状腺腺腫)や, 褐色脂肪もFDG集積が高く, リンパ節転移との鑑別が難しいことがある。化学療法直後やG-CSF投与後は, 骨髄への生理的集積が高く, 骨転移の検出が難しくなるので, FDG-PETの実施タイミングに注意が必要である<sup>14)</sup>。

文 献

- 1) 日本アイソトープ協会日本核医学会[http://www.jrias.or.jp/pet/cat2/301.html]: PET 検査 Q&A, 改訂3版, p22, 2011.
- 2) Reinhardt MJ, et al: Diagnostic performance of whole body dual modality <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. J Clin Oncol 24: 1178, 2006.
- 3) Etchebehere EC, et al: Impact of [F-18]FDG-PET/CT in the restaging and management of patients with malignant melanoma. Nucl Med Commun 31: 925-930, 2010.
- 4) Mayerhoefer ME, et al: Assessment of pulmonary melanoma metastases with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: which PET-negative patients require additional tests for definitive staging? Eur Radiol 22: 2451, 2012.
- 5) Uren RF, et al: Guidelines for lymphoscintigraphy and F18 FDG PET scans in melanoma. J Surg Oncol 104: 405, 2011.
- 6) Wagner JD, et al: FDG-PET sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. J Surg Oncol 77: 237, 2001.
- 7) Srinivas SM, et al: A recovery coefficient method for partial volume correction of PET images. Ann Nucl Med 23: 341, 2009.
- 8) Singh B, et al: Preoperative <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma. Melanoma Res 18: 346, 2008.
- 9) Ho Shon IA, et al: Imaging in cutaneous melanoma. Nucl Med Commun 29: 847, 2008.
- 10) Wahl RL, et al: <sup>18</sup>F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts. Feasibility studies for cancer imaging with positron-emission tomography. Cancer 67: 1544, 1991.
- 11) Yamada K, et al: Factors influencing [F-18]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18 FDG) uptake in melanoma cells: the role of proliferation rate, viability, glucose transporter expression and hexokinase activity. J Dermatol 32: 316, 2005.
- 12) Carlino MS, et al: (18)F-labelled fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) heterogeneity of response is prognostic in dabrafenib treated BRAF mutant metastatic melanoma. Eur J Cancer 49: 395, 2013.
- 13) 日本核医学技術学会: がん FDG-PET/CT 撮像法ガイドライン. 核医学技術 29: 195, 2009.
- 14) Hanaoka K, et al: Fluorodeoxyglucose uptake in the bone marrow after granulocyte colony-stimulating factor administration in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Nucl Med Commun 32: 678, 2011.

悪性黒色腫

本邦初報として報告された悪性黒色腫の患者は、全身転移を来し、予後不良である。本邦初報として報告された悪性黒色腫の患者は、全身転移を来し、予後不良である。本邦初報として報告された悪性黒色腫の患者は、全身転移を来し、予後不良である。

悪性黒色腫の患者は、全身転移を来し、予後不良である。本邦初報として報告された悪性黒色腫の患者は、全身転移を来し、予後不良である。本邦初報として報告された悪性黒色腫の患者は、全身転移を来し、予後不良である。



