

## 《シンポジウム II》

## 「PET による腫瘍診断 現状と今後の展望」

## 司会の言葉

越 智 宏 暢 (大阪市立大学医学部核医学研究室)

伊 藤 健 吾 (国立長寿医療研究センター生体機能研究部)

米国では昨年 12 月に HCFA (Health Care Financing Administration) が FDG-PET の保険適応の拡大に関する決定を公表し、FDG-PET による腫瘍の診断については従来の 4 疾患から 6 疾患 (非小細胞性肺癌、食道癌、結腸直腸癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、頭頸部癌) に適応が拡大された。また、ヨーロッパ諸国でも程度の違いはあっても大部分の国で保険適応が認められている。同時に米国を中心にこれらの諸国では FDG-PET の実施をより円滑にするために放射性医薬品としての FDG の供給システムが構築され、サイクロトロンを持たなくても PET 検査が行える環境が整備されて、FDG-PET による腫瘍診断の検査数が急増している。翻ってわが国の現状を見ると PET センターの数では近いうちに 40 を超える勢いであるが、FDG-PET による腫瘍の診断は保険未適応であり、FDG の供給体制についてもまだ見通しが立っていない。ここ数年で彼我の状況にかなりの違いが生じたと言えるかもしれない。

現在、核医学会および日本アイソトープ協会が中心となって来年平成 14 年 4 月からの FDG-PET の保険適応を目指して鋭意努力が続けられている。わが国の保険財政は逼迫し、医療費の抑制が求められている今日では、新たな診断技術の導入には明確な臨床的有用性の根拠と医療経済学的な評価および医療体系全体の中での整合性が求められている。厳しい道程ではあるが、今後出現する

であろう診断技術のみならず治療技術の導入にあたってのモデルになるとも考えられ、保険適応を達成する意義は大きい。

本シンポジウムはこのような内外の状況を踏まえ、PET による腫瘍診断 現状と今後の展望 というタイトルで企画された。前半では 1) PET による腫瘍診断イコール FDG-PET と言われる現状で最も早くから臨床的有用性が認められてきた FDG-PET による肺腫瘍の診断における臨床的有用性およびその適応、2) 保険診療とは別の意味での FDG-PET の活用法であり、わが国のオリジナルとも言える FDG-PET によるがん検診、3) 放射性医薬品としての FDG の製造と品質管理の諸問題、4) 米国における FDG-PET の現状とその分析のテーマで各シンポジストから発表が行われる。一方、後半ではポスト FDG の PET 腫瘍診断を睨んで、5) すでに臨床応用が開始され、今後 FDG に続き広く使用されるであろう新規腫瘍診断薬を用いた診断および、6) ポストゲノム時代の新たな PET 腫瘍診断薬の開発について発表される予定である。また、特別発言として保険適応を目指した日本アイソトープ協会を中心とした取り組みについても報告される。以上の発表および討論を通じて、FDG-PET による腫瘍診断ががん診療に与えるインパクトと普及のための課題を明らかにするとともに、PET による腫瘍診断の近未来を展望するシンポジウムとなることを願っている。

## 《シンポジウム II》

## FDG-PET による肺癌の診断 EBM の視点から

窪 田 和 雄

(東北大学加齢医学研究所)

医療資源を効率的に活用し、医療の質と患者サービスを向上させる手段として医療技術の科学的な評価、その結果を医療に活用すること、すなわち根拠に基づく医療 (Evidenced Based Medicine, EBM) が近年注目されている。EBM には、医療の質の向上と医療費の抑制という 2 つの側面がある。EBM の視点から肺癌患者の FDG-PET の Evidence を再評価してみたい。

鑑別診断については、初期のわれわれの成績は Sensitivity, Specificity, Accuracy の順にそれぞれ 89% (17/19), 92% (11/12), 90% (28/31) であった。その後 1996 年までの 10 施設からの報告 564 例をまとめると、同様に 96.3% (395/410), 78.6% (121/154), 91.5% (516/564) であった。J Nucl Med Vol. 42, No. 5, 2001 の supplement についた 1993–2000 の表では 1,108 例についての平均が 96%, 73%, 90% となっている。一方国内 15 施設のアンケート調査では 81.1% (322/397), 63.5% (54/85), 78.0% (376/482) であった。成績を悪くする要因として、結核・膿瘍・真菌症など炎症で偽陽性になること、高分化型腺癌、特に bronchioloalveolar cell carcinoma (BAC) などで糖代謝が低く偽陰性になる場合があることが知られている。結核などの頻度は日本などは米国よりも遙かに高い、また以前に比べて BAC は増加している。鑑別診断で良好な成績・費用効果費を出すためには、適応を厳密にする必要がある。

病期診断では、初期より CT・手術成績との比較で優れた成績が報告されている。J Nucl Med Vol. 42, No. 5, 2001, Suppl. では、4,005 例が集計され、PET は 83%, 91%, 82%, CT では 64%, 74%, 68% (Sensitivity, Specificity, Accuracy の順) である。前述の日本のアンケート調査では 164 例がコンベンショナルな診断と比較され 88%, 88%, 88% と良好な成績である。CT などでステージ 1 とされた肺癌でも、腫瘍径が 16–20 mm になると、36% の症例で病理学的な縦隔リンパ節転移が証明されるという研究がある。ステージ 1 であっても、PET によりリンパ節転移の有無を診断することには意義があり、このレベルで診断成績を向上させない限り、治療成績の向上も期待できない。FDG-PET による病期診断は医療の向上、医療費の抑制どちらにもこたえるものであると思う。

再発診断では、報告されている診断精度は高いものの、再発後の治療方針が確立されていない現状では、PET により患者が臨床的に大きなメリットを得られる可能性は限定される。

われわれは DG-PET による肺癌の診断成績を向上させるための方法として、従来の注射後 40–60 分の撮像でなく、投与 2 時間後の遅延像の撮像を提案している。大多数の症例で明らかに腫瘍病巣のコントラストが向上し、診断しやすくなる。

## 《シンポジウムⅡ》

## FDG-PET 検査を中心とした癌検診

井 出 満

(山中湖クリニック)

【はじめに】 山中湖クリニックでは、1994年10月から、FDG-PET 検査を中心とした癌検診を行っている。本発表では、過去7年間の経験を中心に報告をする。

【検査項目】 FDG-PET 検査(頸部から下腹部まで)、ヘリカルCT検査(胸部と上腹部)、MR検査(下腹部)、超音波検査(上腹部、甲状腺、乳房)および検体検査などである。病理学的に悪性腫瘍と診断された症例のみを発見癌とした。

【対象】 対象は1994年10月から2001年3月までの間に山中湖クリニックを受診した、男性3,173名、女性1,884名、計5,057名(平均年齢は52.3歳)で、のべ10,093回の癌検診の結果を集計した。

【結果】 山中湖クリニックの癌検診で発見したがんのうち、FDG-PET 検査陽性癌は肺癌15例、甲状腺癌14例、乳癌8例、大腸癌7例、大腸腺腫内癌5例、胃癌3例、転移性肝癌2例、肝細胞癌、膵臓癌、腎癌、悪性リンパ腫、卵巣癌、傍咽頭癌、前白血病状態各1例の計61例であった。一方、FDG-PET 検査陰性癌は前立腺癌14例、腎癌5例、肝細胞癌5例、肺癌5例、膀胱癌3例、甲状腺癌3例、大腸腺腫内癌2例、乳癌2例、胃癌2例の計41例であった。

以上の結果から、総発見癌は102例で、われわれの方式(山中湖方式)によるがんの発見率は対人数あたり2.02%、対検査回数あたり1.01%であった。

【考察】 癌検診におけるFDG-PET 検査の有用性は、臓器特異性を持たないこと(標的臓器がない)、存在診断と同時に、その進行度(重症度)診断も行

われることの二点にある。とくに、FDG-PET 陽性癌のうち、10mm肺癌、6mm甲状腺癌、6mm乳癌、卵巣癌、傍咽頭癌、悪性リンパ腫再発、前白血病状態などはPET 検査がなければ発見し得なかった症例といえる。

一方、FDG-PET 検査陰性癌は、尿路に近接する臓器の悪性腫瘍、ブドウ糖代謝の亢進していないがん、およびサイズの小さながんのいずれかの条件に該当する。

したがって、がんのスクリーニングを目的とするならば、これらの部位に強い、より空間解像度の高い、他の画像診断法を併用すること、および検体検査を併用することなど、総合的に診断することが重要である。

また、FDG-PET 画像を診断するにあたっては、生理的集積に対する知識を十分に持つこと、FDGの集積を伴う良性疾患についても熟知しておく必要がある。

【総括】 FDG-PET 検査を中心とした癌検診法(山中湖方式)は、従来の癌検診法をはるかに凌駕するがんの発見率を示し、その有用性は明らかである。しかしながら、FDG-PET 検査にも限界(空間解像度が比較的低いこと、尿中排泄のため尿路に近接する臓器の判定が困難である、ブドウ糖代謝活性の低いがんが存在することなど)があることを十分に理解して、癌検診システムを構築する必要がある。

注：抄録は2001年3月末時点での集計結果を記載しているが、発表は9月末の集計結果で行う。

## 《シンポジウム II》

 $^{18}\text{F}$ FDG の製造と供給

佐 治 英 郎

(京都大学大学院薬学研究科)

$^{18}\text{F}$ FDG は PET 核医学において最も汎用されている基本的薬剤である。そのため、合成法の開発研究が積極的に行われ、最初はネオンガスをターゲット物質として用い、重陽子を照射して得られる  $^{18}\text{F}$ -フッ素ガス ( $^{18}\text{F}_2$ ) を用いる方法が行われていたが、その後反応の特異性に優れ、より高い収率で  $^{18}\text{F}$ FDG が得られる  $^{18}\text{F}$ -アセチルハイポフロライト ( $\text{CH}_3\text{COO}^{18}\text{F}$ )、さらに  $^{18}\text{O}$ -水をターゲット物質として陽子を照射して得られる、放射能率的収率の高い  $^{18}\text{F}$ -フッ化物イオン ( $^{18}\text{F}^-$ ) を用いる方法が開発され、現在、ほとんどの PET 施設ではこの  $^{18}\text{F}^-$  法による  $^{18}\text{F}$ FDG 製造が行われている。また、合成法の開発とともに、合成の再現性、簡便性、作業者の被曝線量の軽減などに優れた自動合成装置の開発も進み、現在では一回の合成に必要な試薬、反応容器、輸送チューブなどが一枚のプレート上に予め組み込まれている、ディスプレイ可能なカセットタイプのものも開発されている。

一方、 $^{18}\text{F}$ FDG を臨床使用に供給するためには、放射能的に十分な  $^{18}\text{F}$ FDG を合成するだけでなく、注射剤としての製品の品質と安全性を保証しなければならない。そのために、従来より、日本アイソトープ協会医学・薬学部サイクロトロン核医学利用専門委員会が臨床使用のための  $^{18}\text{F}$ FDG の品質のガイドラインを示しているが、最近の PET 施設数の急速な増加や  $^{18}\text{F}$ FDG を用いる PET 検査の健康保険の適用の可能性などを背景に、安全性と品質との確保をより充実するために、市販の放射性医薬品の製造および品質管理の基本となっている GMP (医薬品の製造管理及び品質管理に関する基

準) の考えに基づいて、新しいガイドラインを最近作成した。さらに、日本核医学会において、このガイドラインを基に、臨床使用の基準などを加えた「院内製造された PET 薬剤を用いて PET 検査を行うためのガイドライン」が定められた (核医学 38: 131-137 (2001))。これらのガイドラインには、 $^{18}\text{F}$ FDG を院内自家使用の注射剤として製造する場合の製造および品質の管理体制、作業環境、環境モニタリング、作業の基準、記録に関し、必要事項が示されている。現在 PET 検査を行っている施設の大部分では、 $^{18}\text{F}$ FDG の品質の規格および試験方法は規定しているが、その他の製造管理および品質管理体制、作業環境、作業の基準などについてはほとんど規定されていないのが現状である。これらについては、これまで薬剤の合成が優先されたためにどうしても後回しとなってきた傾向があるが、PET 施設で注射剤というヒトの血管内に直接投与する薬剤が製造されることを考えれば、その安全性と品質を確保するための十分な環境と責任体制が必要であることは当然なことである。したがって、PET 核医学が従来の研究段階から真に臨床診断法のひとつとして今後発展していくためには、各 PET 施設における作業環境、作業の基準、責任体制の整備は不可欠である。

また、今後  $^{18}\text{F}$ FDG-PET 検査をさらに普及させるためには、院内設置の超小型サイクロトロンでも一施設での 1 日の臨床使用量を遙かに超える  $^{18}\text{F}$ FDG を製造できることから、それらの近接施設への供給も含めて、商業ベースでの  $^{18}\text{F}$ FDG 供給ネットワークの確立も期待される。

## 《シンポジウム II》

## 新規 PET 癌診断薬の臨床応用

井 上 登美夫

(群馬大学医学部核医学教室)

FDG は腫瘍 PET 検査の中心的役割を果たしている。しかしながら、腫瘍組織以外への非特異的集積や糖尿病患者での FDG 集積の低下などの問題も指摘されている。われわれの施設では FDG に代わるあるいは FDG を補足する新規 PET 癌診断薬として  $^{11}\text{C}$ -choline と  $^{18}\text{F}$ -methyl tyrosine (FMT) の 2 つの製剤の臨床応用を行い FDG との比較検討を行っている。 $^{11}\text{C}$ -choline と FDG の腫瘍部の SUV は 20 症例 83 病巣の検討では  $r = 0.76$  の直線相関を認め、やや  $^{11}\text{C}$ -choline の SUV が高い結果を得た。しかし、滑膜肉腫の一例では  $^{11}\text{C}$ -choline のみ集積し FDG は全く集積しなかった。 $^{11}\text{C}$ -choline は注射後 5 分で撮影が開始でき、患者を待たせない利点がある。さらに空腹状態が維持されていれば撮影時に尿中排泄がなく骨盤部の診断にきわめて有用であった。また、糖尿病患者にも利用しやすく悪性腫瘍病巣に対する有病正診率は FDG よりやや高い結果を得た。

アミノ酸製剤も FDG 同様に PET 癌診断薬とし

て有用であることが知られている。われわれの開発した FMT は従来の  $^{18}\text{F}$  標識アミノ酸より、収率が高く 1 回の合成で 4-5 人の検査が可能である。また全身イメージングも可能である。FDG との比較研究の結果から現時点で以下の結果を得ている。脳腫瘍に関しては、FDG の集積度が低い low grade astrocytoma にも集積し腫瘍の範囲の判定に役立つ。gliomatosis cerebri など腫瘍病変と非腫瘍病変の鑑別が困難な症例の診断に有用である。骨軟部腫瘍においては、FMT と FDG の有病正診率は同等で無病正診率は FMT の方が高い。また両者の全身イメージングを比較検討した結果、脳、肺、心筋、肝、筋肉など、腎以外の主な臓器の生理的集積は FDG より明らかに少ない。

脳内転移巣は FDG より FMT でより明確に描出される。悪性腫瘍病変に対する診断能として FDG より Positive predictive value が高い。

いずれの製剤も FDG を代用ないし補足する診断情報を提供することが確認された。

## 《シンポジウム II》

サイクロトロン核医学の新展開  
低酸素腫瘍の診断から治療へ

藤 林 靖 久

(福井医科大学高エネルギー医学研究センター)

低酸素腫瘍は、放射線抵抗性ととも、ある種の抗がん剤に対して感受性を持つことが知られ、その部位の存在を明らかにすることは治療方針を決定する上で重要と考えられる。発表者らは、これまでに細胞内電子伝達鎖に親和性を有する銅錯体のなかから低酸素状態にのみ滞留性を示す放射性薬剤 Cu-ATSM を見出し、その診断薬剤としての有用性を明らかにしてきた。

Cu-ATSM の腫瘍滞留機序を詳細に検討したところ、ミクロソーム電子伝達酵素による還元であり、低酸素になった場合にミトコンドリアが滞留に関与するようになる脳や心筋などは大きく異なっていた。ミクロソーム酵素の発現は、通常肝臓選択的であり、薬物代謝システムとして知られている。他の正常組織にはほとんどみられないため、正常組織への Cu-ATSM 集積は肝臓以外にはみられない。このようなミクロソーム酵素が腫瘍選択的に発現していることの意義は不明ながら興味深い。いずれにしても低酸素診断薬剤開発研究の中から腫瘍選択的遺伝子発現へと展開する結果となったわけである。

放射性 Cu には半減期や放出放射線などの物理的性質が種々に異なる同位体が存在する。発表者らが当初用いた Cu-62 は、ジェネレータにより産生されるものであり、院内サイクロトロンを必要としない PET 核医学の可能性を示すものであった。これとは別に、半減期 13 時間の  $\beta$  線ならびにポジ

トロンを放出する核種 Cu-64 が知られている。これは比較的半減期の長い Cu-67 (大型加速器により製造) と比較して遜色のない細胞障害性を発揮できる。また、ポジトロンを合わせて放出するため、標的・非標的組織中の放射エネルギーをモニターしながら治療を行うことが可能である点で非常に興味を持たれる。そこで Cu-64 で標識された Cu-ATSM を担がんハムスターに投与したところ、非常に良好な治療効果が得られることが見出された。

従来、治療用放射性同位元素は Cu-67 のように大型加速器ないし原子炉によって製造されるものと考えられていた。しかしながら Cu-64 は比較的小型のサイクロトロンで製造可能である。発表者らは院内サイクロトロンでの Cu-64 の製造を試みた。その結果、治療に用い得る量ならびに純度の Cu-64 を容易に製造できることが明らかとなった。

内用放射線療法は、長らく期待が持たれながらその実用化については多くの問題が指摘されている。Cu-ATSM もその例外ではなく副作用についての詳細な検討が必要である。しかしながら、院内サイクロトロンを用いて容易に製造できる Cu-64 は、Cu-ATSM のみならず放射性 Cu で標識し得る腫瘍指向性ペプチドや抗体の検討に関しても非常に有用となるものと考えられ、今後のサイクロトロン核医学の新しい方向性を示すものとして期待が持たれる。

## 《シンポジウム II》

## 米国クリニカル PET の現状

蓑 島 聡

(ワシントン大学放射線科)

米国では 2000 年 12 月に、肺癌、食道癌、大腸直腸癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺を除いた頭頸部癌の 6 つのがん、および術前の難治性てんかん、心筋バイアビリティの評価に対する FDG PET の使用が、Health Care Financing Administration (HCFA) によって承認され、2001 年夏には実際にその適応承認が、臨床現場で反映されるようになった。HCFA は新たな医療行為承認において、Medicare Coverage Advisory Committee (MCAC) の効果評価判定を基準にするが、現在、乳癌、アルツハイマー病などに対する FDG PET の適応も、MCAC による評価が行われている。FDG PET の拡大適応承認の過程では、多くの学術的、経済的、

あるいは政治的な論議がなされたが、承認の根拠となった大きな理由は、やはり FDG PET の臨床使用における有用性を示す学術的事実の蓄積があったからである。HCFA は国営の Social Security Administration の一部門として Medicare あるいは Medicaid の国民健康保険の運営に携わるが、私設の保険会社も、HCFA の承認基準に従う場合が多いため、HCFA のクリニカル PET の拡大承認は、米国放射線診療に大きなインパクトを与えている。本セッションでは、FDG PET 検査の承認過程、臨床現場でのクリニカル PET 普及あるいはそれに伴う問題点を含め、米国におけるクリニカル PET の現状について言及する。