

# がんの診断と治療を革新する新しい画像診断

## —PETを中心とする最新のがん診断—

国立長寿医療センター長寿脳科学研究部

伊藤 健吾

### 1. はじめに

これまで必ずしも知名度が高くなかったPET (Positron Emission Tomographyの略) も、最近ではテレビ、新聞などマスコミで取り上げられる機会も多く、医療関係者だけでなく、一般の人々にも認知されるようになってきた。しかしCT、MRIに比べれば臨床での歴史が、普及度も低いことから、PETの有用性とその限界について全てが十分に理解されている訳ではない。

PETは1970年代に米国を中心に開発が始まり、当初から臨床応用に関心が持たれていたが、脳の研究を主体に限られた施設でもっぱら研究に用いられる期間が長かった。現在がん診断に大きな威力を発揮しているFDG ( $^{18}\text{F}$ 標識デオキシグルコース) も元々は脳のグルコース代謝を画像化するために開発された薬剤である。日本では1979年にPETが初めて放射線医学総合研究所に設置されて以来、PETを用いた基礎研究とともに疾患を対象とした臨床研究も精力的に行われ、多くのデータが蓄積された。特にPETによるがん診断の領域では東北大学を初め国内の研究グループによってオリジナリティの高い研究が数多く行われ、がんの糖代謝の画像化などPETによるがん診断は、既存の画像診断を凌駕する診断法であることを世界に先駆けて発信して来た。

この段階ではまだPETイコール研究というイメージが強かったが、臨床に活用するという意味を強調した「クリニカルPET」という言い方がされるようになったのは米国の有名な核医学者Dr. Henry Wagnerが1991年に米国核医学会雑誌 (Journal of Nuclear Medicine) のcommentaryに「Clinical PET: Its time has come.」を記述した頃からである。米国では、1995年に $^{82}\text{Rb}$ による心筋血流検査が公的保険の適用になり、1998年から2000年にかけてFDGによるがん、心筋の生存能、難治性てんかんの診断が保険適用となった。加えて米国では、半減期110分のFDGを商業ベースで近隣の病院に提供する供給センターの整備が進み、サイクロトロンなどFDGの製造設備を持たなくてもFDG-PETが行えるようになり、検査数の急増とともに本格的なクリニカルPETの時代となった。

このように日本ではPETを用いたがん診断の研究については世界をリードしたが、これを臨床に広く利用する「クリニカルPET」については米国が先鞭をつけた。

### 2. 日本におけるクリニカルPETのスタート

日本では日本アイソトープ協会を中心にPETの保険適用に向けた準備を行い、1996年にまず $^{15}\text{O}$ 標識ガスを用いた脳循環代謝の測定が保険適用になったが、本格的なクリニカルPETのスタートは2002年にFDG-PETによるがん、虚血性心疾患および難治性てんかんの診断が保険適用になってからである。それ以前は各施設がFDG-PETを高度先進医療あるいは純粹に研究として実施していた。日本アイソトープ協会と日本核医学会が中心となって、FDG-PETの臨床的有用性および医療経済効果に関するデータを集積するとともに、「院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン」

(<http://www.jsnm.org/houkoku.htm>) を作成してFDG-PETを医療現場で普及するための体制作りを行った。2002年の診療報酬の改定で認められたFDG-PETの保険適用の中で、がんについては先行する

米国よりも広い範囲で適用が認められた。これは日本でこれまで行われたPETによるがん研究の成果を反映していると言えよう。

### 3. 日本におけるクリニカルPETの現況

日本ではFDG-PETの保険適用の前後から、PET施設が急増している。PET施設の一覧を載せている日本アイソトープ協会のホームページ (<http://pet.jriias.or.jp/index.cfm/28,367,95,html>) では本年10月17日現在、サイクロトロンを備えてFDGを自施設で製造しているPET施設として88の施設がリストに載っている。その特徴の一つとしてPET施設の設立母体が大学などの教育研究機関より、圧倒的に民間病院・クリニックが多いことが挙げられる。これらの施設では自施設および他施設からの紹介に応じて保険診療（クリニカルPET）を実施するとともに、人間ドックの一環として主にがん検診のため、FDG-PETを行っているのが特徴である。PETによるがん検診は日本独自のものであり、本邦ではクリニカルPETの動向と切り離しては考えられないものである。

施設の急増には行政当局も大きな関心を持っており、PET検査の安全確保を推進するため、昨年8月に医療法施行規則の改正が行われた。この改正ではPET施設の構造・設備基準、PET検査に従事する医師、放射線技師の資格などが定められた。このため、日本核医学会を中心として関係学会・団体が協力してPET検査従事者のためのPET研修セミナーを継続して実施している。また、「FDG-PETがん検診のガイドライン」および「FDG-PET検査における安全確保に関するガイドライン」

(<http://www.jsnm.org/houkoku.htm>) が新たに作成され、前述の「院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン」の改訂も進行中である。このように日本核医学会を中心に関係学会・団体が協力してPETの健全な発展のために努力している。

日本でも今年9月16日から、米国と同様に商業ベースで医薬品として供給されるFDGを用いて保険診療としてのPET検査が実施可能となった。この意味するところは、これまでサイクロトロンなどFDGの製造設備に高額の初期投資が必要であったものが、PETカメラさえ購入すれば検査が可能となることであり、今後PET検査を行う施設がさらに増加していくことは間違いない。

### 4. なぜFDG-PETでがんを診断するのか？

ではすでにCT、MRI、超音波検査など優れた検査法が利用可能であるのになぜPETを用いてがんを診断する必要があるのか？ PETによるがん診断に期待されるものとして、1) 良悪性の鑑別診断、2) 転移の診断（病期診断）、3) 予後の推定、4) 治療法選択の基準、5) 治療効果判定などが一般的に考えられる。現在もっぱら用いられているFDGによるPETでも当然これらの点について有用性が期待されるが、現時点で保険適用となっているのは他検査では診断困難ながんが存在診断、病期診断、転移・再発診断であり、ほぼ1) 良悪性の鑑別診断と2) 転移の診断（病期診断）に相当する部分だけである。後述するように、3) 予後の推定、4) 治療法選択の基準、5) 治療効果判定といった項目は本来PETが最も期待されている部分であるが、まだ十分に科学的エビデンスが確立されていない。

現在、保険適用となっている10の適応疾患（肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膵癌、悪性リンパ腫、転移性肝癌、原発不明癌、悪性黒色腫）に関する存在診断、病期診断、転移・再発診断についてはPETがこれまでの診断法に比べて明らかに優れていることが証明されているだけでなく、科学的エビデンスに基づいた適正な使用を行えば、確実にクリニカルインパクト（PET検査の結果に基づいて、治療法が手術から放射線治療に変更になるなど検査の結果が診療方針の決定に大きく影響

すること)があるということまで確かめられている(図1)。以前のように、単にこれまでの検査法より、診断能が高いというだけでは新たな検査法として認められる時代ではなくなっており、そういう意味では現在行なわれているFDG-PETによるがん診断は高い科学的根拠がベースにあるといえる。

### 重複癌(肺癌&膵癌)

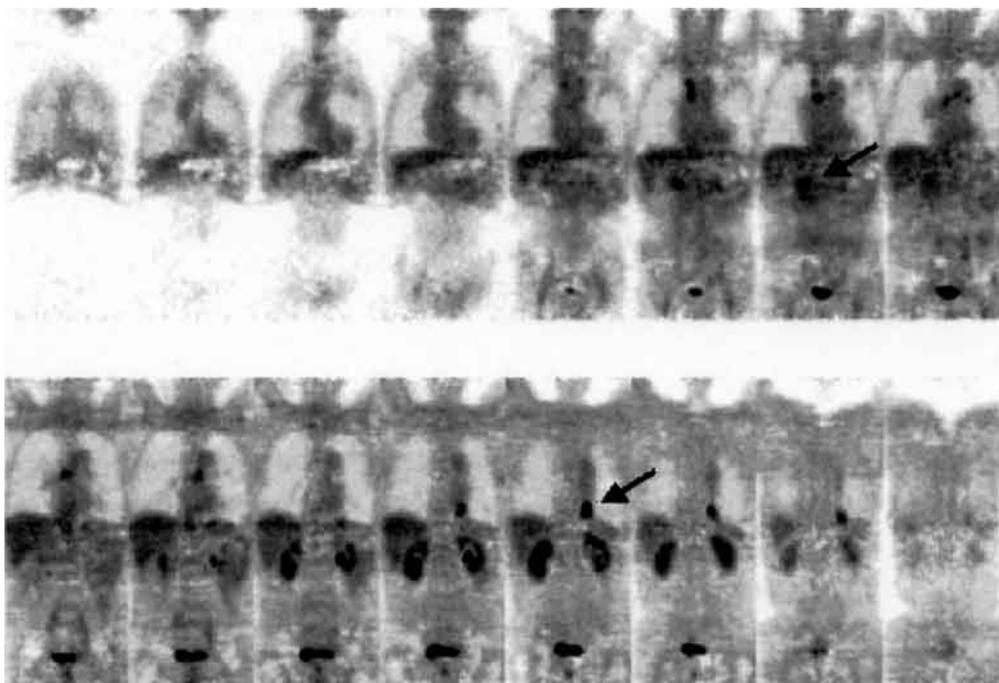


図1: FDG-PETで診断した肺癌と膵癌の重複癌の症例(矢印)。PETではこのように全身の検索が一度の検査で可能であり、がんの転移の検索だけでなく、この例のように他部位のがんの検出も容易である。

## 5. PET-CTの登場

PETは生体内の生化学的情報を画像化するという意味で機能画像であるが、形態を基盤とした画像でもある。腫瘍PETの画像は腫瘍の存在部位、大きさ、病理組織学的構築に大きく依存しており、形態と機能を統合した診断は必須である。PETによる腫瘍の存在診断でも集積部位の同定が困難な場合を希ならず経験する。そのためCTあるいはMRIとの重ね合わせ画像により、空間分解能の低さを補うことが試みられてきたが、脳以外では別々に撮像されたPETとCT/MRIを重ね合わせることは体表マーカーの必要性などから煩雑なだけでなく、体の捻れなどにより正確な重ね合わせは困難であった。これらの問題を解決するため、PETとCTを装置として一体化したPET/CTが開発され、日本でも急速に導入が進んでいる。PET/CTではPETとCTが完全に同一の幾何学的条件で撮像されるので、融合画像の上で集積部位の同定が容易であり、これまでのようにPETとCTあるいはMRIを並べて診断していたのと比べても、明らかに診断能が高い(図2)。また、PET-CTは診断上の有用性に加えて、IVRや放射線治療などより治療に直結した応用が期待される。いずれにしてもPET-CTの登場により、PETのがん診断は新たな段階に入ったと言える。

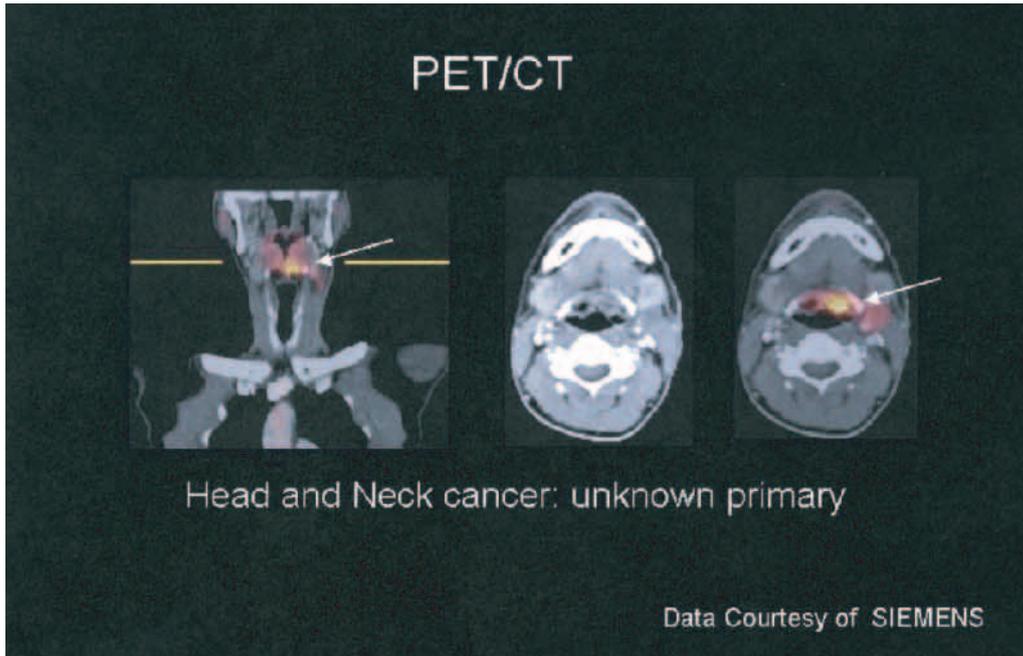


図2：頸部リンパ節転移が見つかったが、原発巣が不明でPET-CTにより発見できた症例。白黒なのでやや不明瞭だが、矢印の部分にFDGの高集積があり、原発巣が発見された。

## 6. FDG-PETは完成した検査法か？

前述のようにPET-CTの登場により、FDG-PET検査の有用性はさらに高くなったと言えるが、現在の主要な適応である存在診断、病期診断、転移・再発診断に留まらず、予後の推定、治療法選択の基準、治療効果判定を目的としたPETが一般的になって初めてPET本来の特性を生かした利用が実現したと言える。

予後の推定については肺癌における原発巣でのFDGの集積度が、生存率など予後を強く規定する独立した因子であることが報告されている。また、原発巣でのFDGの集積度はリンパ節転移の広がりへの予測にも役立つと言われている。治療法選択の基準に関しても例えば放射線治療における照射野の決定においてPETで示されるFDGの高集積部位を指標とすることでより精度の高い治療が期待できる。とくにPET-CTの画像は同時にCTの上でも照射野を確認できるので有用性が高い。また、治療効果判定についてはこれまではがんの化学療法でも放射線治療でも腫瘍の形態的な縮小が指標となっていたが、腫瘍の形態的な縮小を生じるにはDNAレベルのダメージから細胞死が誘引され、その積算として腫瘍の壊死が生じてさらにそれが吸収されて初めて腫瘍が縮小するという時間経過が必要であり、早期の治療効果判定は困難であった。また、縮小した腫瘍に腫瘍細胞が残存しているかどうかの判定は困難であった。これらについてもPETは完全ではないが、これまでに比べて鋭敏で客観的な治療効果判定が可能で早期の効果判定への応用が可能と報告されている。

以上のようにFDG-PETにはさらに臨床応用が期待できる分野が多く残されているが、現在では科学的根拠がまだ充分ではないため、更なるデータの蓄積が必要である。もし、FDG-PETが現在の応用だけに終止すればFDGはPET-CTにおけるCTの造影剤としての位置付けに甘んじることになるし、最近MRIによる全身拡散イメージングでFDG-PETと同じような腫瘍の描出が可能となっているのでこれに対する優位性も疑問符が生じるかもしれない。

## 7. PETはFDG-PETで終わりか？

FDG-PETが臨床的に有用な検査法であることは間違いないが、限界も多々ある。FDGは生理的集積といって脳、心臓、肝臓などに生体の条件にも依存するが高い集積を示すのでこれらの領域での腫瘍の診断が困難な場合がある。また、腎臓、尿管、膀胱など尿路系では尿の中に排出されるFDGの高い放射能に妨げられて診断が困難である。

FDGは糖代謝という腫瘍細胞も重要だが限られた情報を画像化しているだけなので、糖代謝以外の情報を画像化することががんの診断と治療に必須と考えられる。具体的にはDNA合成、アミノ酸代謝、細胞膜合成、受容体など癌細胞そのものの情報に加えて癌組織の低酸素状態などが対象となる。これらの情報を画像化することにより、FDGでは診断困難な腫瘍の診断、生物学的特性の判定、治療法の選択、治療効果判定などにおける有用性が発揮されると考えられる。このうち、DNA合成の画像化はがん細胞の増殖能をより直接的に反映するので悪性度の判定や治療効果の早期判定に有用である。受容体については、ある種の受容体は腫瘍細胞で発現量や活性度が増加し、腫瘍の悪性形質発現に関与しているので、そのような機能分子を標的とした診断薬を開発すれば腫瘍に特異的な分子の異常を評価できることになる。また、低酸素細胞は化学療法や放射線治療に抵抗性を示すので低酸素細胞の画像化により適切な効果予測に基づく治療計画が可能となる。以上のように糖代謝以外の情報を画像化することでPETはより強く治療と結びつくことになる。

表1には現在研究が進められているがん診断のためのPET診断薬を示す。

表1 現在開発中のがん診断薬

診 断 薬	
ヌクレオシド	$^{11}\text{C}$ -dThd, $^{18}\text{F}$ -FLT, $^{11}\text{C}$ -FMAU, $^{18}\text{F}$ -FMAU, $^{18}\text{F}$ -FIAU
アミノ酸	$^{11}\text{C}$ -Tyr, $^{18}\text{F}$ -FAMT, $^{18}\text{F}$ -FET, $^{18}\text{F}$ -FMT, $^{11}\text{C}$ -MT, $^{18}\text{F}$ -FDOPA, $^{18}\text{F}$ -FBPA
コリン	$^{11}\text{C}$ -CH, $^{18}\text{F}$ -FEC, $^{18}\text{F}$ -FMC
低酸素診断薬	$^{18}\text{F}$ -FMISO, Cu-ATSM, $^{18}\text{F}$ -FETNIM, $^{18}\text{F}$ -FRP-170
分子標的診断薬	$^{18}\text{F}$ -FES, $^{11}\text{C}$ -L-753, 164, $^{18}\text{F}$ -Galacto-RGD, $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -ZD1839

古本洋三他：新しい薬剤、伊藤正敏他編集：クリニカルPETの最前線、先端医療研究所、東京、p21-26、2004から抜粋

## 8. むすび

PETは治療に直結した診断情報を与える優れた機能診断法である。PETがCTと一体となったPET-CTの導入により、機能と形態が融合することでその有用性はさらに高くなっている。しかし、PETが本来持っている高い可能性を発揮するためには臨床データの蓄積による科学的根拠の蓄積とFDG以外の新しい診断薬の導入が不可欠である。なお、字数の関係で今回は触れなかったが、PETによるがん診断の発展にPETカメラなど機器の性能向上が不可欠であることは言うまでもない。

## PETカメラ



全身用PET



PET/CT

## サイクロトロン



## 自動合成装置

