

## Positron Emission Tomography-心を見る，がんを見つける



技術解説

畑澤 順\*

Positron emission tomography for visualizing human brain and detecting cancer

Key Words : PET , Neurology , Oncology

## 1 . Positron Emission Tomography (PET)

1970年代，Ter-Pogossian，Phelps，Hoffmanは，Positron Emission Transverse Tomography (PETT，後にPETと略称)を開発し，陽電子放出核種 $^{15}\text{O}$ ， $^{11}\text{C}$ ， $^{13}\text{N}$ ， $^{18}\text{F}$ 等の標識化合物による生体機能画像の扉を開いた。この装置は，初期にはごく限られた研究機関に設置され，中枢神経系，循環器系，呼吸器系，消化器系の生理機能の研究に，また悪性腫瘍の代謝研究に用いられた。1980年代， $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ ， $\text{O}_2$ ， $\text{CO}$ ， $\text{H}_2\text{O}$ や $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG)の導入後，臨床医学への応用が進み，現在ではCTやMRとともに画像診断の一翼を担うまでに成長した。日本国内では，平成8年に $^{15}\text{O}$ ガスによる検査に対して保険診療が適応され，次いで平成14年に $^{18}\text{F}$ FDG検査に対して健康保険が拡大され，現在急速に普及しつつある。また，非侵襲的生体計測法として，再生医療における生体機能の回復，遺伝子治療における遺伝子の導入と発現，創薬における新規治療薬剤の体内動態など，新しい医学・生物学の重要な研究手法となっている。PETは，19世紀に確立された電磁気学，20世紀初頭の原子核物理学を源泉とし，材料工学，医用工学，光学，薬学，コンピュータ科学など，多くの関連分野の進歩を集約しながら，生体機能画像法としてその可能性を広げつつある。その成果は医療にとどまらず，ヒト高次脳機能

研究の端緒となり“脳を鍛える”(東北大学 川島隆太博士)によって社会的にも大きなインパクトを与えた。また，“受診者百人中二人に早期がんが見つかる”がん検診の中核として，注目されている。

PETは，原子核から放出されるpositron(陽電子)を起源とする信号を計測している。Positron放出放射性核種は，サイクロトロンで産生されている。Positron放出核種は標識合成装置によってPET検査薬として生成される。これを患者さんに注射し，しばらく待ってPETカメラで撮像する。検査薬の性質によって，得られる情報が規定される。ブドウ糖代謝，アミノ酸代謝，酸素代謝，核酸代謝，血流，受容体密度などを計測することができる。得られた画像はコンピュータ処理され，核医学医が診断，病態把握，治療方針の助言を行なう。ここでは，PETの要素技術(サイクロトロン，標識合成装置，PETカメラなど)，医学的応用(脳機能研究，がん診断など)，新しい分野への応用(創薬など)について概説する。



図1 サイクロトロン： 病院内に設置されpositron放出核種の生成に用いられる。



\*Jyun HATAZAWA  
1953年10月生  
現在，大阪大学大学院医学系研究科，  
内科系臨床医学専攻，核医学講座教授，  
医学博士，  
核医学  
TEL 06-6879-3461  
FAX 06-6879-3469  
E-mail : hatazawa@tracer.med.osaka-u.ac.jp

## 2 . PETの要素技術

PETの特長は，陽電子消滅ガンマ線のエネルギー(511keV)が高く身体深部に分布する陽電子放出核種からの信号を得やすいこと，画像の劣化をま

ねく散乱線の影響が少ないこと、放射性核種として生体構成元素の $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ を用いていること、体外計測では常に問題となる吸収補正の精度が高いことなどである。PETシステムは、陽電子放出核種( $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ など)生成のためのサイクロトロン、標識合成装置、PETカメラから構成されており、その運用にはサイクロトロンオペレータ、薬剤師、医師、放射線技師、看護師が携わっている。

### 1) サイクロトロン

医療用小型サイクロトロンは、直流電磁石と高周波電場を用いて荷電粒子(陽子や重陽子)を加速する。加速エネルギーは~20MeV程度である。マグネット、イオン源、D電極、ダミー電極、ターゲットボックス、冷却システムなどから構成される。図1に、医療用小型サイクロトロンの概略を示す。荷電粒子の加速は、AVF(azimuthally varying field: 方位角方向変動磁場)を用いた方法で行われ、AVFサイクロトロンと呼ばれる。加速された荷電粒子はターゲットボックスに入射し、核反応によって目的の陽電子放出核種を生成する。表1に、生成される核種と核反応を示す。

生成核種	核反応
$^{11}\text{C}$	$^{11}\text{B}(p,n)^{11}\text{C}$ $^{14}\text{N}(p, \ )^{11}\text{C}$
$^{13}\text{N}$	$^{12}\text{C}(d,n)^{13}\text{N}$ $^{16}\text{O}(p, \ )^{13}\text{N}$
$^{15}\text{O}$	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$ $^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$
$^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(d, \ )^{18}\text{F}$

表1: 生成核種と核反応

### 2) 標識合成装置

PET臨床検査では悪性腫瘍診断のための2-deoxy-2-[F18]fluoro-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ FDG)の需要が高い(約90%)。 $^{18}\text{F}$ FDGはブドウ糖の2位の水酸基を $^{18}\text{F}$ で置換したものである。1978年、米国Brookhaven National LaboratoryのIdoら(東北大学名誉教授)が標識合成に成功した。ブドウ糖と同様に組織に取り込まれ、hexokinaseの作用を受けて $^{18}\text{F}$ FDG-6-phosphateとなる。ブドウ糖とは異なり、解糖系酵素glucosephosphate isomeraseおよびペントースリン酸系酵素glucose-6-phosphatedehydrogenaseの作用を受けないため、 $^{18}\text{F}$ FDG-6-phosphateとして組織に蓄積する。PETは、組織に取り込まれた $^{18}\text{F}$ FDGと $^{18}\text{F}$ FDG-6-phosphateの放射能を検出している。検査日には、早朝からサイクロトロンを稼働さ

せ $^{18}\text{F}$ を生成する。次いで $^{18}\text{F}$ を薬事法で認可された自動合成装置に導き、日本核医学会の製造手順書に従ってFDGを合成する。 $^{18}\text{F}$ は、小型サイクロトロンを用いて生成する。まず、 $^{18}\text{O}$ -水をターゲットとして陽子を照射し、 $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ の核反応で $\text{H}^{18}\text{F}$ を生成する。これをイオン交換樹脂に通し、 $^{18}\text{F}$ -を吸着させる。イオン交換樹脂に炭酸カリウム水溶液を通し $\text{K}^{18}\text{F}$ として回収する。アミノポリエーテルを添加後、乾燥させる。無水アセトニトリルに溶解したトリフレートを加え、得られたフルオロテトラアセチルグルコピラノースを得る。塩酸で加水分解し、 $^{18}\text{F}$ FDGを得る。 $\text{H}^{18}\text{F}$ 生成以降の過程は、薬事法で承認され市販されている合成装置を用いて行う。注射剤として調整された $^{18}\text{F}$ FDGの安全性を確認した後、検査に用いられる。医療従事者の被曝を軽減するために、自動注入装置が用いられる。図2に $^{18}\text{F}$ FDG標識合成装置(住友重機械工業社製)を示す。



図2:  $^{18}\text{F}$ FDG標識合成装置: ホットセル内に設置され、 $\text{H}^{18}\text{F}$ から $^{18}\text{F}$ FDGを合成する。放射能レベルが高いため、ロボット技術による自動化が必要。

最近、 $^{11}\text{C}$ 用の新しい標識合成装置が開発されている。炭素原子は生体を構成する有機化合物(糖、アミノ酸、核酸、脂肪酸、神経伝達物質、ホルモン、生体機能分子)に含まれており、 $^{11}\text{C}$ 標識化合物は生命現象の解析、医薬品の体内動態解析に欠かすことはできない。治療に用いられている医薬品(抗がん剤、中枢神経作動薬、降圧剤、抗不整脈薬など)の60%以上が標識できるようになった。

### 3) PETカメラ

PETカメラによる放射線検出の模式図を図3に示す。原子核から放出された陽電子は自由電子と結合し消滅する。この時、511keVの消滅線が一对約180°反対方向に放射される。同時計数回路をもつ対向する線検出器が消滅線を検出した時、この対向する検出器の線上に陽電子放出核種が存在すると計測される。検出器はシンチレータ(BGO、



図3：PET測定原理：散乱線や偶発同時計数などのノイズ除去のため、同時計数回路には時間窓が設定されている。飛行時間差情報を加えることにより、位置情報の精度向上が期待されている。

LSO, GLOなど)と光電子増倍管で構成される。半導体検出器が開発され、実用化に向けての研究が行なわれている。

現在市販されているPETカメラはX線CT装置と一体化されており、形態画像(CT)と代謝画像(PET)が重ね合わせられて表示される。これにより悪性腫瘍の診断能は著しく改善した。さらに現在はPETカメラとmagnetic Resonance Imaging(MR)の一体化が進められており、複合画像診断装置による機能・形態の統合画像診断が展開されようとしている。

### 3. ヒト脳機能研究

脳機能は、神経細胞の興奮と抑制がその源となっている。神経細胞の興奮と抑制は脳血流量の増加と

減少を伴っており、脳血流量を画像化することにより脳機能の局在を知ることができる。PETを用いた脳機能研究は、被験者にある賦活試験(運動、視覚、聴覚、言語、記憶、心理テストなど)を遂行させ、その間にPETで脳血流量を画像化し、脳のどの領域の血流が変化したかを解析する。特定の機能で脳血流量が増加した領域が見つければ、その領域が特定の機能を遂行する責任領域と考えることができる。このようにして、大脳皮質の機能地図が作成されてきた。

図4に安静時、図5に右手指運動を行なった時の脳血流量の断層画像を示す。左中心前回の血流が増加しており、この領域の神経細胞の興奮が右手指運動を遂行するための責任領域であることがわかる(図6)。イアホンから言葉を聞き、これを暗唱しながら脳血流量を画像化すると両側側頭葉(一次聴覚中枢)、縁上回(感覚性言語野)、海馬(記憶想起)、下前頭回(運動性言語中枢)などの血流増加が観察される。多くの脳領域が運動して高次脳機能を遂行していることがわかる(図7)。

生後から10才まで、脳の形態は体幹部の成長とともに大きく変化する。脳容積、脳重が増加し、約10才で成人のレベルに達する。この期間、神経線維の髄鞘化は個体発生のプログラムに従って、小脳、脳幹部、錐体路、視放線、脳梁、大脳連合線維、皮質下弓状白質の順に進行する。小児期の脳ブドウ糖代

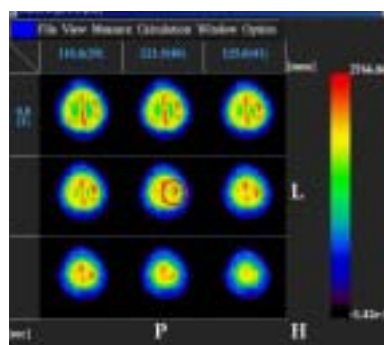


図4：安静時の大脳(頭頂部)血流断層画像

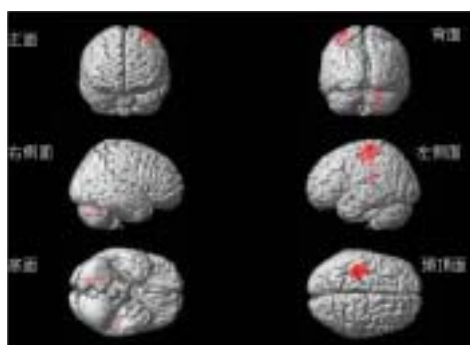


図6：右手指運動時の脳血流画像から安静時脳血流画像を減算し、差分をMR脳表画像上に投影。赤い部分が脳血流増加領域で、中心前回一次運動野に相当する。

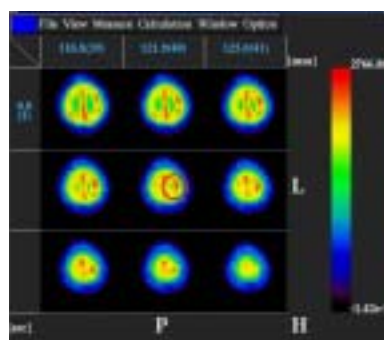


図5：右手指運動時の脳血流画像。赤丸内の脳血流が運動時には増加している。

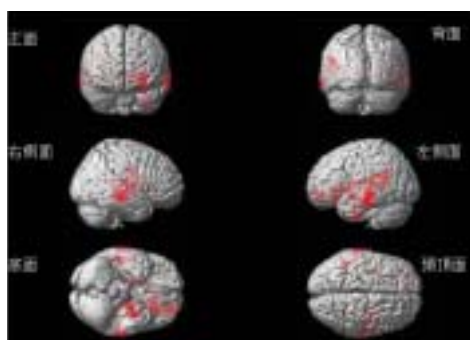


図7：暗唱時の脳活動：聴覚、感覚性言語野、海馬、運動性言語野の活動がみられる。

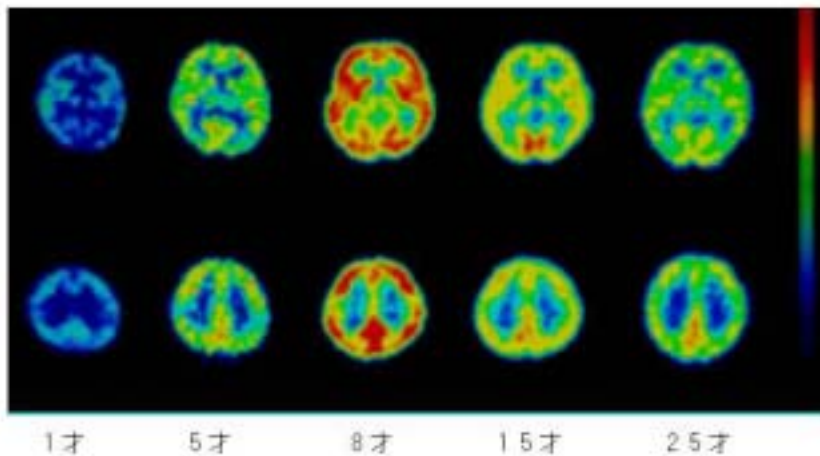


図8：脳の成熟  
左から、1才、5才、8才、15才、25才の脳ブドウ糖消費量画像。赤い領域のブドウ糖消費が高い。脳組織はブドウ糖を酸化してエネルギー源にしており、8才時には成人の約2倍のエネルギーを消費している。

謝の変化は、 $^{18}\text{F}$ FDGを用いて観察された。生後5日目の新生児の脳ブドウ糖消費量を測定すると、小脳虫部、脳幹部、視床、大脳一次運動感覚野の代謝が他の領域と比較して相対的に亢進している。生後2～3ヶ月目には、小脳半球、大脳基底核、生後6ヶ月までに頭頂葉、側頭葉、後頭葉の代謝活性が高まる。前頭葉の代謝活性は最も遅れて発達する(生後8～12ヶ月)。生後1才でようやく脳ブドウ糖代謝活性は成人と同じパターンを示すようになる。生後1才までに脳ブドウ糖代謝の局所差が調整されると、成人に至るまでの期間、主に大脳皮質の変化が始まる。1才児の大脳皮質ブドウ糖消費量は成人の約60～70%に過ぎないが、3～5才には成人のレベルに達し、6～8才には約2倍の高い代謝活性を示すようになる。大脳皮質ブドウ糖代謝活性は、10～20才の10年間に徐々に低下し、20才には成人のレベルとなる(図8)。

このようなブドウ糖代謝の変化は、大脳皮質におけるシナプスの過剰形成(overproduction)とその後の選択的除去(selective elimination)を反映していると考えられている。8～10才から始まるブドウ糖代謝の低下は、脳の可塑性(臨床的には、外傷などで障害された脳機能が回復する能力)が低下しはじめる時期と一致する。一方、脳幹部には、大脳皮質に見られるような成人のレベルを越えるブドウ糖代謝活性の亢進は認められず、この領域が出生時にすでに成熟していることを示している。

ブドウ糖の酸化的リン酸化によって生成されるATPは、主に神経細胞の膜電位を維持するために消費されている。出生から20才にいたる過程の脳ブドウ糖代謝の局所および全体の変化は、電気生理学的脳機能の“個体発生の過程”を反映していると考

えられる。

#### 4. 悪性腫瘍診断への応用

悪性腫瘍ではブドウ糖代謝が亢進していることを利用し、 $^{18}\text{F}$ FDGを静脈投与後、全身を撮像して高集積部位を検索する。

検査は数時間の絶食後に行う。 $^{18}\text{F}$ FDGはglucose transporterを介してブドウ糖と競合的に組織に取り込まれるので、血糖値が低い方がより組織に取り込まれる。また、高血糖時には心筋への生理的集積が亢進し、肺門部・縦隔内の診断の障害となるからである。肘静脈から静脈血を採取した後、 $^{18}\text{F}$ FDG注射液を投与する。生理食塩水で十分にフラッシュする。採取した血液の血糖値を測定する。 $^{18}\text{F}$ FDG投与約1時間後に撮像を開始する。会話や運動により、舌や四肢・体幹部筋組織への集積が増加し腫瘍との鑑別に障害となるので、撮像までの時間は安静にする。撮像開始前に排尿し、尿路系の放射能を低減させておく。骨盤腔内の異常集積の検出が容易になり、被験者の被曝線量も軽減される。

健常者の $^{18}\text{F}$ FDG-PET画像(冠状断層像)を示す(図9、左に安静時、右に運動時)。

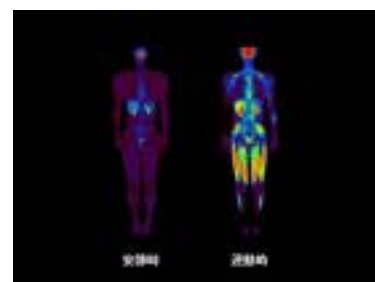


図9：安静(左)と運動時(右)の全身ブドウ糖代謝：運動時には筋肉への $^{18}\text{F}$ FDGの著名な集積を認める。

頭部から骨盤部までの横断断層像をもとに、冠状断層像を画像再構成した。安静健常者（正常血糖時）では、脳と尿路系に高集積を認める。血糖が高値の場合は、心筋への集積が見られる。肝、頸部、体幹部および四肢の筋肉、舌、唾液腺、口蓋扁桃、声帯、甲状腺、食道胃接合部、胃粘膜、肝臓、腸管、睾丸に軽度の生理的集積をみることがある。女性では、排卵期の卵巣、月経周期に伴う子宮への集積をみる。若年者では胸腺へ集積する。高齢者では、大動脈の粥腫への集積をみることがある。

<sup>18</sup>F-FDG-PETは、腫瘍性病変の良性・悪性の鑑別、局所浸潤の範囲、転移巣の有無、放射線化学療法の治療効果の評価、術後残存腫瘍組織の有無、術後局所再発の有無、血液中腫瘍マーカーが高値の場合の腫瘍の検索など、様々な応用がなされている。脳腫瘍、頭頸部がん、肺がん、乳がん、転移性肝がん、大腸がん、悪性黒色腫、原発不明がん、悪性リンパ腫、食道がん、卵巣がん、子宮がんには保険診療が行なわれている。

**症例(1)** 72才男性。CTにて、左上肺野前胸壁に接して腫瘍を認める。<sup>18</sup>F-FDGは異常高集積。肺門部リンパ節、左鎖骨下リンパ節には異常集積を認めない。遠隔転移を認めない(図11)。肺腫瘍影の癌診断の感度、特異度、正診率は、CTが99.7%、57.9%、78.8%、PETが96.3%、77.3%、90.8%と報告されている(6)。縦隔リンパ節転移に対しては、CTが65.0%、82.7%、77.2%、PETが88.7%、93.9%、92.3%と特異度、正診率ともにPETの方が高い。肺癌の病期診断では、検査によりN因子の変更が13.4%、M因子の変更が16.5%の症例にあり、37%の症例で治療方針が変更されたと報告されている(7)。

**症例(1)** <sup>18</sup>F-FDG-PET CT：大腸がんの早期診断(69才女性)

**症例(2)** 67才女性。直腸癌術後。経過観察中に、血中CEAが上昇。再発を疑い、<sup>18</sup>F-FDG-PET検査を

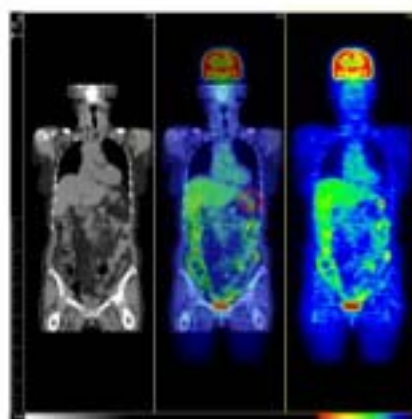


図10：大腸がん：CT(左)、<sup>18</sup>F-FDG PET-CT(中央)、<sup>18</sup>F-FDG単独(右)。左結腸曲の円内に<sup>18</sup>F-FDG高集積の病巣を認める。検診で発見された早期大腸がん。

施行。骨盤腔内の切除部位口側に<sup>18</sup>F-FDG高集積を認める。術後3年目の局所再発、遠隔転移なしと診断(図12)。PETによる結腸・直腸癌の局所再発診断の感度、特異度、正診率は、96%、97%、96%と、高い診断能と有用性が報告されている。

**症例(3)** 42才女性。左乳房に弧発性の腫瘍を触知。腫瘍の良性悪性の鑑別、リンパ節転移の有無を診断する目的で<sup>18</sup>F-FDG-PET検査を施行。左乳房の腫瘍に一致して<sup>18</sup>F-FDGの異常高集積を認める。腋窩リンパ節には集積を認めず。乳房温存療法を施行した(図13)。<sup>18</sup>F-FDG-PET検査による乳房の腫瘍の良性・悪性の鑑別診断の正診率は86%、腋窩リンパ節転移診断の正診率は85%と報告されている(9)。

**症例(4)** 35才女性。悪性リンパ腫。左鎖骨下リンパ節への異常高集積を認める。化学療法と局所への放射線治療を行った(図14)。非ホジキンリンパ腫93例に化学療法終了後<sup>18</sup>F-FDG-PET検査施行し、<sup>18</sup>F-FDG集積の有無と再発の関係を調べた研究では、26例は集積が残存しており、全例再発した。一方、<sup>18</sup>F-FDG集積が消失した67例中56例は平均2年間完全寛解していた。<sup>18</sup>F-FDG-PET検査は、悪性リンパ腫の化学療法後の再発を予測する上で有用と考えられ

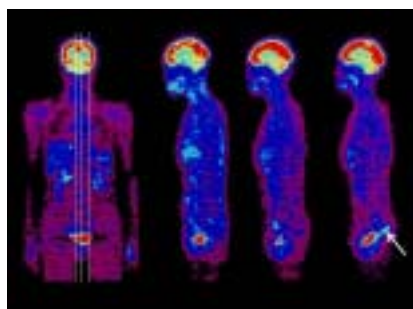


図11：肺がん：左上肺野、前胸壁胸膜に癒着した腫瘍を認める。<sup>18</sup>F-FDG高集積。

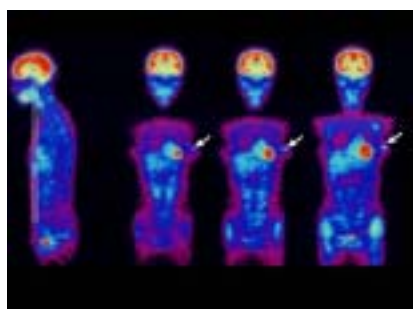


図12：直腸がん：術後追跡中に血液中腫瘍マーカーが上昇。切除部近傍に再発を認める。

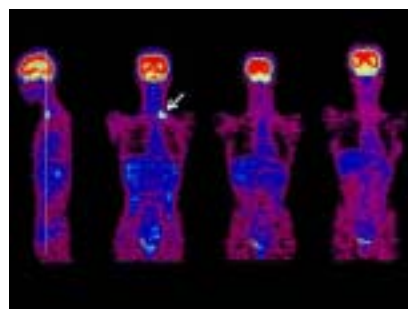


図13：乳がん：左乳房に<sup>18</sup>F-FDG高集積の腫瘍を認める。腋窩リンパ節への集積は認めない。

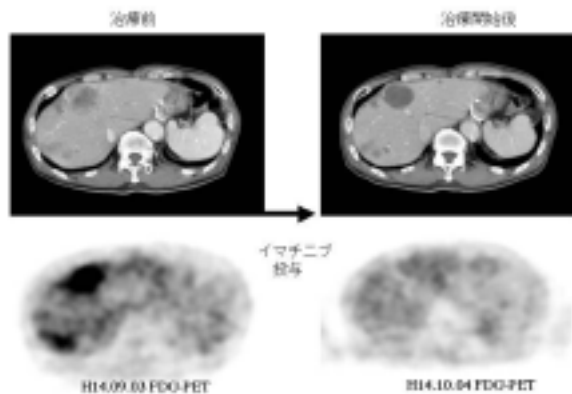


図15 抗がん剤の効果：  
消化管粘膜下腫瘍肝転移病巣に<sup>18</sup>F-FDG高集積を認める（左）。  
イマチニブ投与後、速やかに<sup>18</sup>F-FDG集積は低下（右）。

る。

<sup>18</sup>F-FDG-PETでは、悪性腫瘍以外にも、膿瘍、結核、真菌症、サルコイドーシスなどへの非腫瘍性集積を認める。これが偽陽性の原因となる。一方、偽陰性の主な原因は空間解像度が低いため部分容積効果にある。すなわち、小さい腫瘍は描出されにくい。<sup>18</sup>F-FDG-PET検査では、PET装置の特性上“異常集積がないから悪性腫瘍はない”といえない。この点は、健康診断の一環として<sup>18</sup>F-FDG-PET検査を

行う場合、十分に留意すべきである。

現在のPETによる悪性腫瘍診断は、主として<sup>18</sup>F-FDGをトレーサとして用い、ブドウ糖代謝を指標にして行っている。より腫瘍特異性の高いトレーサとして、アミノ酸（<sup>11</sup>C-methionine, L-[3-<sup>18</sup>F]-methyl tyrosineなど）や核酸（<sup>11</sup>C-thymidine, <sup>18</sup>F-fluoro-thymidineなど）の利用が模索されている。また、アンチセンスDNA/RNAを標識し、癌関連遺伝子の発現を画像化しようとする試み、遺伝子治療の際のベクターを標識する試みがなされている。

## 5. 医薬品の薬効評価

抗がん剤の効果はCTやMRによる腫瘍の縮小を重要な指標としている。一方、FDG-PETはがん細胞のブドウ糖代謝を画像化しており、形態的な変化が生じる前にブドウ糖代謝の変化として抗がん剤の効果の評価することができる（図15）。新規抗がん剤の臨床試験でFDG-PET検査を行なうことによって、有効性の評価が精度良く可能になると期待されている。

