

氏 名 (本籍)	みじ 藤	わら 原	たけ 竹	ひこ 彦
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	医	博	第	935号
学位授与年月日	昭和60年3月26日			
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当			
研究科専攻	東北大学大学院医学研究科 (博士課程)内科学系専攻			
学位論文題目	ポジトロン標識化合物による肺癌の質的診断に関する研究			

(主 査)

論文審査委員 教授 松 沢 大 樹 教授 田 中 元 直

教授 仲 田 祐

論 文 内 容 要 旨

一般に腫瘍組織では正常組織に比べて糖代謝やアミノ酸などが亢進しているといわれている。これは腫瘍と正常組織とを分ける本質的な違いではないにしても、腫瘍代謝の亢進は腫瘍細胞の活力や増殖状態を反映していると考えられる。したがって生体内の腫瘍組織と正常組織の代謝の差を外部から検出し、腫瘍の性質や生存状態を知ることができれば腫瘍の治療に有用であろう。

ポジトロン断層法を用いた癌の診断法は、従来の検査法にない長所を持っている。

第一は、得られた画像が組織の代謝を反映した生化学的情報となることである。現在広く用いられているX線写真、超音波断層装置、X線CT装置などの組織の物理的な特性に基づく画像とは異なり、糖代謝やアミノ酸代謝といった生化学的背景をもつ画像による診断が可能となる。

第二は、定量性にすぐれた核医学診断法である点にある。従来の腫瘍診断剤である ^{67}Ga -citrateを用いた γ -カメラによる撮影法では組織の γ 線の減弱に対する補正ができず、得られたデータの定量化は困難であった。ポジトロン断層法は同時計数法によるRIの位置の同定や外部線源による γ 線吸収補正により生体内のRI分布の定量的測定が可能である。これにより組織の代謝の時間的変化を定量的に扱うことができる。

このような長所を持ち、腫瘍診断法として注目されているポジトロン断層法であるが、従来肺癌への応用はあまり知られておらず、他臓器の癌の研究でも腫瘍の性質との関連を報告したものは少ない。本研究では、ブドウ糖類似体の ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose（以後 ^{18}F -FDGと略す）と生理的アミノ酸のL-(methyl- ^{11}C)-methionine（以後 ^{11}C -メチオニンと略す）をトレーサーとして、ポジトロン断層法による癌の糖代謝、アミノ酸代謝の画像化の面から肺癌の質的診断の可能性を検討した。

使用したポジトロン断層装置はORTEC社製、ECAT-II型で、臨床使用の条件で分解能は18mm (FWHM)である。予めX線CT検査 (GE社CT/T-8800)を施行した患者をスキャンベッドに背臥位とし、 γ 線吸収補正用スキャンののち、肘静脈より ^{18}F -FDGないし ^{11}C -メチオニンを投与後、連続スキャンを行なって腫瘍を含む断面での放射能の経時的变化を画像としてとらえた。家兎による実験の場合も、麻酔下で耳静脈よりRIを投与し、同様にスキャンを行なった。

ラットの体内分布、家兎のポジトロン断層像による基礎研究では、実験腫瘍 (AH 109 A, V X-2) に対し、 ^{18}F -FDG、 ^{11}C -メチオニンとも投与後20~50分で周囲の組織に比べて高い集積があった。腫瘍は、 ^{18}F -FDGでは時間とともに集積が増加し、 ^{11}C -メチオニンでは投与直後より高い分布があり経時的变化がないという特徴があった。ラットの体内分布で、腫瘍/肺

比は、 ^{18}F -FDG は投与後60分で6.5、 ^{11}C -メチオニンは投与後20分で2.4であり、肺癌の描出は可能と考えた。

臨床例は、 ^{18}F -FDGが11症例、 ^{11}C -メチオニンは14症例であり、原発性ないし転移性肺癌の患者からなる。RI供給上の問題から ^{18}F -FDGと ^{11}C -メチオニンの両検査を施行できたのは4例であった。 ^{18}F -FDGの1例を除き、腫瘍は明瞭に描出することができた。動物実験と同様に、腫瘍では経時的な ^{18}F -FDGの増加があり、 ^{11}C -メチオニンはスキャン初期に高い一定した分布となった。また、 ^{11}C -メチオニンは ^{18}F -FDGに比べて、転移リンパ節や腫瘍の範囲の描出がすぐれていた。

腫瘍へのRIの集積を症例間で比較するため、DARという指標で半定量化を試みた。これは、患者間の体重差とRI投与量の違いによるカウントの変動を補正するもので、 ^{11}C -メチオニンの体重当りの投与量が3倍以上異なるのに対し、投与30分後の筋肉のDARでは約20%の変動になった。このDARで見ると、 ^{11}C -メチオニンでの症例は投与30分後の値が扁平上皮癌の1例(DARが6.81)を除くと、扁平上皮癌で 2.63 ± 0.24 (平均±標準偏差、以下同じ)、大細胞癌で 3.63 ± 0.30 と、肺癌の組織型で ^{11}C -メチオニンの集積に差があることが示唆された。 ^{18}F -FDGでは、DARが経時的に増加するので、 ^{18}F -FDG投与後30分までのDARの変化率(DAR/分 $\times 10^{-2}$)を単位として比較した。これは腫瘍の呼吸性移動によるDARの変動を除く意味もある。扁平上皮癌で 5.97 ± 0.55 、腺癌で 2.79 ± 0.34 と ^{18}F -FDGの取り組みも組織型で差があることが示唆され、癌の組織型によりアミノ酸代謝や糖代謝に差があることを意味すること考えられる。

以上の結果からポジトロン標識化合物である ^{18}F -FDGと ^{11}C -メチオニンをを用いた肺癌の診断法は、癌の代謝を背景とした質的診断法として高い臨床的価値を持つと考えられる。

審査結果の要旨

藤原竹彦

X線CTの開発とその爆発的普及は、NMR-CT又はポジトロンCTの開発と普及を促進し、現在我々はこれらの各種CT装置を用いての診療が可能になりつつある。

筆者は、ポジトロンCTが生体内構成元素に標識し、代謝を定量的に把握し得る特性を利用して、肺癌診断法の開発を行った。

元来、X線CTが組織のX線吸収率の差を利用した物理的特性による形態図であるのに対し、ポジトロンCTのそれは機能図であり、背景は体内に投与された標識化合物中に、 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{18}F などのポジトロン放出生理的元素を含有することによるものである。ポジトロンCTでは、形態的变化と同時に生化学的变化の両者が合体した局所的動的生化学機能図を作ることが可能であり、組織の代謝活性度をそのまま動的定量的に把握できる特性をもっている。筆者はこの利点を活用し、ポジトロンCTを用いた肺癌の診断法に於いて、腫瘍の存在診断だけでなく腫瘍の代謝、悪性度、増殖状態を反映した質的画像診断の開発をめざしている。

その研究の特徴は、現在迄に癌細胞と正常細胞の間に本質的代謝の差は明らかにされていないが、生体内における旺盛な増殖から、癌細胞は代謝の素材である糖やアミノ酸等に飢えていると考えている。その飢えた癌細胞にポジトロン放出疑似糖やアミノ酸を取り込ませ、正常組織から癌を浮かび上がらせようという思考の展開とその成果に、この研究の特徴と独創性をみることが出来る。そして、強調されている代謝の画像化から、生体内における肺癌の描出のみならず、糖代謝、アミノ酸代謝と肺癌の組織型との対応を示唆する結果も得ている。

以上の如く、この研究は独創的且つ有用であり、将来の発展が期待され、学位を授与するに足るものとする。