

氏 名 (本籍) きよ 清 さわ 澤 もと 源 ひろ 弘

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 9 2 4 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 9 年 3 月 2 7 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) 外 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 Positron Computed Tomography の 眼 科 的 応 用
— ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose
(^{18}F -FDG) を 使 用 し た 眼 窩 腫 瘍 検 出 へ の 基 礎
研 究 —

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 水 野 勝 義 教 授 松 沢 大 樹

教 授 星 野 文 彦

論文内容要旨

近年の診断技術の進歩にも拘らず、眼窩悪性腫瘍と眼窩炎性偽腫瘍の鑑別は困難であり、危険なバイオプシーによらねばならぬことも多い。一方ポジトロン核種 ^{18}F でラベルした ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG)は組織 glucose 代謝を反映した分布を示し、静脈注射しポジトロンCTでこの分布を測定することにより糖代謝の盛んな悪性腫瘍が検出できる。この診断法を眼窩腫瘍診断に応用するための基礎実験をラット及び白色家兎で行った。

家兎正常眼窩、眼球への組織分布：白色家兎15羽を用い、各羽に $300\ \mu\text{Ci}$ の ^{18}F -FDGを静注した。5, 10, 30, 60, 120分後に各々3羽づつを屠殺し、眼窩及び眼球内の組織を採集した。オートガンマカウンターと精密天秤を用いて組織分布を測定し、“%投与量/1g組織”を単位として表わした。この結果、網脈絡膜への分布が投与後5分よりすでに高くその後120分まで $0.32\%/g$ という高値を保った。外眼筋も高値を示し $0.12\%/g$ であった。虹彩毛様体、眼瞼、強膜及び房水はいずれも早いクリアランスが特徴であった。

ラット悪性腫瘍及び無菌性炎症における組織分布：ドンリウラット19匹の背部皮下に；実験腫瘍AH 109Aを移植、同時にクロトン油 $0.1\ \text{ml}$ を皮下注射して無菌性炎症を作った。 $20\ \mu\text{Ci}$ の ^{18}F -FDGを尾静脈より投与し、5, 15, 45及び90分後に4~5頭づつ屠殺し、血液、AH 109A腫瘍、皮下無菌性炎症、脳、眼球、涙腺、心筋、骨、大腿筋及び肝を採取した。涙腺、AH 109A腫瘍、皮下無菌性炎症、脳、眼球、涙腺、心筋、骨、大腿筋及び肝を採取した。涙腺、AH 109A腫瘍、脳、心筋は投与後より始まる急激な放射活性の増加を示した。眼球、骨、骨格筋、血液にはあまり分布しないことがわかった。無菌性炎症はこれら両群の間であった。投与後90分における放射活性は、悪性腫瘍AH 109Aは脳の1.30倍、無菌性炎症では脳の0.44倍、眼球は脳の0.25倍であった。

ポジトロンCTによる家兎眼窩悪性腫瘍、眼窩無菌性炎症及び正常眼窩への組織分布：実験乳頭状腺癌VX-2を眼窩に移植した家兎7羽、クロトン油を眼窩内に注入して眼窩無菌性炎症を作成した家兎5羽、無処置家兎4羽を用いた。各個体の実験は全く独立に行った。ポジトロンCT (ECAT II)の検査用寝台上で鼻から眼窩病巣を通り脳に至る平面をレーザービームにて定位し、 γ 線自己吸収補正用トランスミッションスキャンを先ず行った。 $2\sim 10\ \text{mCi}$ の ^{18}F -FDGを静脈投与した後、画像収集時間300秒でエミッションスキャンを40~120分間連続して行った。この結果、眼窩悪性腫瘍VX-2とクロトン油注入により作成した眼窩無菌性炎症は異なった放射活性の時間変化曲線を示した。すなわち眼窩悪性腫瘍の放射活性は、 ^{18}F -FDG投与後40分まで増加を続けたのに対し、眼窩無菌性炎症、正常眼窩及び脳は、投与後15分までに放射活性の増加が終

了した。脳は投与直後よりほぼ一定の放射活性を示したが、この脳を基準として異なる個体間での比較をこころみた。脳に対する眼窩悪性腫瘍 VX-2 の放射活性の比は時間と共に40分に至るまで増加を続けており、投与直後より40分まで脳に対する放射活性の比の変らなかった眼窩無菌性炎症や正常眼窩とは異なっていた。また正常眼窩に対し眼窩実験腫瘍 VX-2 と眼窩無菌性炎症は $P < 0.002$ で有意に高い放射活性を 0～5分より40～45分に至るまで示した。40～45分のスキャンでは $P < 0.05$ で眼窩悪性腫瘍 VX-2 が眼窩無菌性炎症よりも高い放射活性を示した。このときの組織/脳・放射活性比は眼窩悪性腫瘍 VX-2 が 1.74, 眼窩無菌性炎症が 1.23, 無処置眼窩が 0.62 であった。

ラジオオートグラムと組織標本：ポジトロン CT による測定終了後、眼窩悪性腫瘍家兎 3 羽、眼窩無菌性炎症家兎 3 羽のラジオオートグラムを作成した。また両群家兎の眼窩組織を染色し、対照検討した。この結果、眼窩無菌性炎症ではリンパ球を中心とする炎症細胞へ、眼窩悪性腫瘍 VX-2 では乳頭状腺癌組織を示す悪性腫瘍細胞への ^{18}F -FDG 分布をみとめた。

これらの実験から ^{18}F -FDG をトレーサーとしたポジトロン断層法が眼窩疾患における臨床的核医学検査法として価値があり、殊に眼窩悪性腫瘍と眼窩炎性偽腫瘍の鑑別法として有用であるとの可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

眼窩腫瘍に対する画像診断法としてはすでにX線コンピュータ断層法、超音波断層法など形態学的手法が臨床で用いられている。しかしこれらの方法では腫瘍の悪性の有無の判断が困難であった。著者の研究は、悪性腫瘍組織が盛んな解糖を行うという生化学的特性に着目して、体外計測によってこの判定を行なおうという意図の下に実験が展開されている。体外計測の手段は、短半減期放射性同位元素 ^{18}F でラベルされた ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG)をトレーサーとして、生体内におけるグルコース代謝活性を反映した画像を得る手法、すなわちポジトロン断層法が用いられている。

第一部では、無処置家兎の眼窩内組織での ^{18}F -FDG分布の測定により、網脈絡膜及び外眼筋が蓄積型の高い ^{18}F -FDG分布を示し、他の軟部組織が早いクリアランスと少い分布を示すことを明らかにした。第2部では、ラット皮下に炎症偽腫瘍のモデルとしてクロトン油注射による無菌性炎症を、悪性腫瘍のモデルとしては実験悪性腫瘍AH109Aを移植し、 ^{18}F -FDGの体内分布を経時的、定量的に組織採取法で分析している。この結果、AH109Aへの分布は、涙腺、脳などと共に高く、その増加は投与後約45分まで続くことを示した。また無菌性炎症は他の ^{18}F -FDG分布の低い組織と、先の ^{18}F -FDG分布の高い組織の中間に存在することを明らかにしている。第3部で著者は、これらの知見に基づき、ポジトロン断層法で家兎の眼窩に移植した実験腫瘍VX-2と無菌性炎症の鑑別が可能であることを示した。すなわち、悪性腫瘍VX-2及び無菌性炎症の両者は共にポジトロン断層図上に描出されるが、悪性腫瘍への組織分布は、無菌性炎症よりも高い。またその放射活性の時間変化曲線は異なっており、漸増型を示すVX-2は漸減型を示す無菌性炎症とは区別されたと結論している。更に第4部では、ポジトロン断層図を得た家兎で、同時にラジオオートグラムと組織標本とを作成することによって、ポジトロン断層図における陽性画像が、悪性腫瘍、炎症巣及び脳であったことを確認している。本研究は、最新の物理学、有機合成化学、コンピュータ技術の結晶であるポジトロン断層法に着目し、臨床医を悩ませてきた眼窩腫瘍と眼窩炎症偽腫瘍の鑑別という問題に対し、 ^{18}F -FDGをトレーサーとするポジトロン断層法が有用であるということを主張した基礎実験である。従来、 ^{18}F -FDGは炎症組織には分布しないと報告されており、腫瘍と炎症の鑑別のために、組織分布の多少のみならず組織分布の時間変化曲線の解析が必要であることに言及した点において眼科領域における全く新しい研究である。この知見は、本法を臨床に応用するにあたっての重要な基礎的情報を提供する点において特筆すべき業績であり、本論文に対し医学博士の学位を授与するに値するものと認める。