

①

$^{11}\text{C}$ -メチオニンを用いたPositron Emission Tomography  
(PET)による胸部悪性疾患の診断

宮澤 秀樹

Diagnosis of Chest Malignant Disease  
by Positron Emission Tomography Using  $^{11}\text{C}$ -Methionine

*Hideki Miyawaza*

## 論文要旨

$^{11}\text{C}$ -メチオニンを用いたPETで45例の胸部疾患の診断を試みた。われわれは、解像度の向上と定量的診断の簡便化を目的として、呼吸波同期スキャン、ポジトロン血管造影、DARによる定量的評価を導入し良好な結果を得た。

悪性腫瘍は全例が明瞭に描出され、解剖学的な位置関係や腫瘍の構造も鮮明であり、そのDARは $4.47 \pm 0.95$  ( $n=32$ )であった。原発性肺癌におけるDARは $4.33 \pm 0.76$  ( $n=29$ )であったが、その細胞型や分化度に差は認めなかった。悪性腫瘍群と良性疾患群では、DARに有意差を認め鑑別診断に有用であった。一方、炎症性疾患においてもDARが高値を呈する症例があり、その原因として炎症の趨勢との関係が示唆された。

$^{11}\text{C}$ -メチオニンを用いたPETは、細胞におけるアミノ酸代謝を体外から計測するものであり、胸部悪性疾患の診断の新しい検査法でありうると考えた。

## はじめに

Positron Emission Computed Tomography (PET) により、陽電子崩壊核種で標識された放射性薬剤の体内分布を体外から横断断層像に描出し、その集積組織内の放射能濃度を定量的に測定することが可能となった。その特徴は、空間分解能と定量性が従来の核医学検査と比較してすぐれ、目的臓器の生理的・生化学的情報を知ることができる点にある。Kubota(1)、Fujiwara(2)は、 $^{11}\text{C}$ -メチオニンを用いたPET studyを肺癌の診断に応用し、非常に有用な方法であると報告した。

今回、われわれはPETの臨床的応用に際し、解像度の向上と診断の簡便化を目的として、呼吸波同期スキャン、ポジトロン血管撮影、定量的色別表示を適用し、鮮明な画像を得ることができた。本稿ではこの方法と、それにより得



られた成績を紹介し、胸部疾患の診断上の有用性につき検討した結果を報告する。

## 対象

1989年11月から1990年11月までに、国立療養所中野病院に入院した胸部異常陰影を呈する45例を対象とした。悪性病変は32例、良性腫瘍および炎症性疾患は14例（1例は悪性腫瘍を合併）であった。診断は、喀痰細胞診・細菌検査、気管支鏡下擦過細胞診、経気管支肺生検および切除標本で確定診断を得た。肺癌は原発性肺癌に限定し、全例が化学療法や放射線治療前にPET studyが行なわれた。全被検者に本検査の説明を充分行い、検査に対する同意を得た。

## 方法

### 1. PETスキャナー

全身用PETスキャナー（HeadtomeIV、島津製作所<sup>(3)</sup>）により画像処理を行った。最小解像度は6mmで、各スライス間の距離は13mmで一度に5スライスの画像を得ることが可能である。

### 2. 呼吸波同期スキャン

解像力を高める目的で呼吸波同期スキャンを併用した。呼吸波は、インピーダンス・プレチスモグラフ（"レピトレース"、アンビュラトリー・モニタリング"、N.Y.）を用いてモニターした。呼吸による腹囲の変化をインピーダンスの変化として感受し、この信号をdigital化し、最大呼気時に同期させてPETに入力した。われわれはデータ収集時間を呼吸周期の1/3に設定し、呼気時の単位時間あたりの放射能データをHeadtomeIVにより測定した。

### 3. $^{11}\text{C}$ -メチオニンを用いてのデータ収集

院内のサイクロトロンで作成した陽電子崩壊核種 $^{11}\text{C}$ を、Comarの方法(4)でメチオニンのメチル基に標識した。約15mCiの $^{11}\text{C}$ -メチオニン生食液(5.0ml)を仰臥位の被検者の上肢の静脈より急速静注し、直ちに生理食塩水でフラッシュした。一方、注射溶液の一部を一定倍率で希釈し、注射10分後にウェルカウンターでその放射能を測定し、注射全放射能を計算した。この注射全放射能を被検者の体重で割り平均放射能\*を求めた。

$$\text{*平均放射能} = \text{注射全放射能 (減衰補正済みcps)} / \text{体重(g)}$$

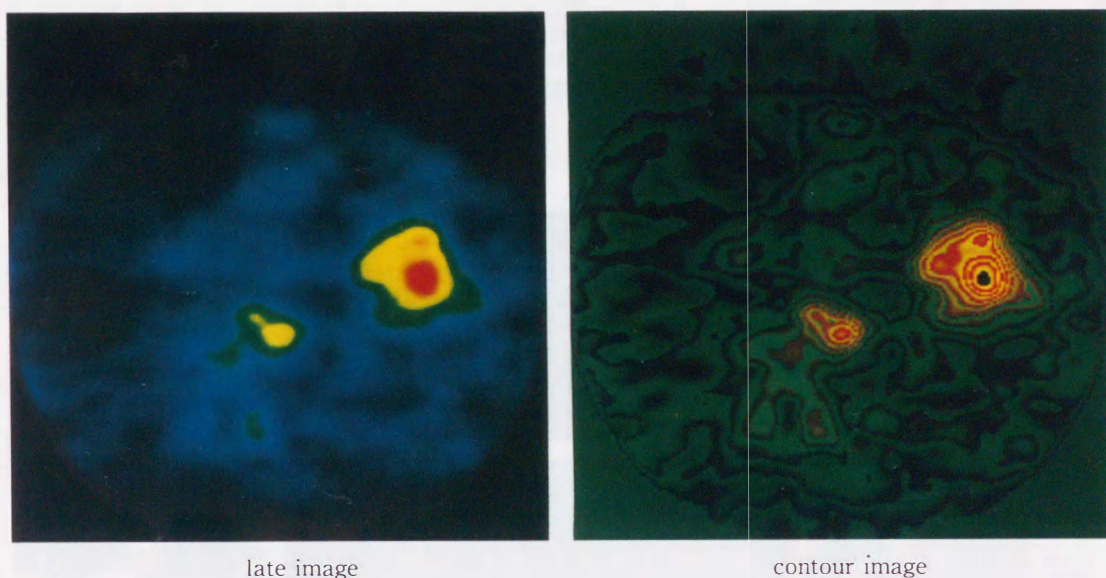
$^{11}\text{C}$ -メチオニンを合成している間にTransmission scanを行い、腫瘍とscan部位の位置関係の確認を行った。続いて、Headtome IV用に開発されたソフトウェアEMISGWを用いてデータ収集を開始した。このソフトウェアは、2つの時間帯のデータを別々に収集できる。そこで、静注直後から2分までのearly scanと、3分間の休止時間を置いた後の5分から15分までのlate scanの2つの時間帯で呼吸波と同期させながらデータの採取を行った。尚、そのデータは自動的に減衰補正が行われる。Early scanでは縦隔の大血管が描出され、ポジトロン血管造影(positron angiogram)が得られる。Late scanでは $^{11}\text{C}$ -メチオニンはすでに血管から消失し集積組織に取り込まれているため、肺野や縦隔における異常陰影が描出される。

### 4. 画像表示および集積組織の放射線量の半定量的評価

画像は、連続的色別表示を用いてTVスクリーンに映し出した。TVスクリーンのスケールウィンドウの設定に際し、early scanの場合は平均放射能 $\times 10$ を、late scanの場合は平均放射能 $\times 4$ をスケールウィンドウの上限にとり、下限は両者とも0に設定した。組織放射能は、contour image(等濃度表示、Fig. 1参照)によって目的とする集積組織の最高放射能領域を含む30 pixel



Fig.1 The contour image on the right, showing a radioactive concentration of the tissues.



( $120\text{mm}^2$ )の円形領域を設定し、その領域の1 pixel当りの平均放射能を用いた。このようにして計測された組織放射能は、Marrian and MaxellのDAR (Differential Absorption Ratio) (5)に依って客観的に評価した。DAR\*とは下式に示すように、実測された組織放射能と平均放射能との比率である。

$$\text{*DAR} = \text{組織放射能} / \text{平均放射能}$$

この方法により、一定のDAR値に相当する組織放射能は、自動的に一定の色調に対応して表示される。正常肺組織では放射能の集積は認められず、そのDAR値は約1となり画像上は紫色に表現される。このDAR値を用いて各腫瘍および陰影間で比較検討を行った。

## 結果

Positron angiographyにて縦隔大血管は明瞭に描出され、腫瘍の解剖学的位置関係を把握する上で非常に有用であった。肺癌症例では、全例で腫瘍が明瞭に描出されその局在部位が明らかになった。Fig 2、3に実例を示す。Late scanにおける描出画像では、“赤い”領域は、放射能濃度が高くメチオニンの集積が多かった組織を示しており、その局在は切除標本の腫瘍部位と一致した。



**Fig.2** The PET image of lung cancer. The transmission scan images are shown on the left, the early scan images (positron angiography) in the middle and the late scan images on the right. The color scale expresses the DAR level of the late scan. The red-colored regions, which represent a DAR over 3, are judged as likely to be malignant. Fig.2 shows a squamous cell carcinoma in the left upper lobe. In the late scan, cancer tissues are situated in the periphery of the mass lesion and a metastatic lymph node (#4) is visible. SVC;superior vena cava AA;ascending aorta DA;descending aorta PA;pulmonary artery LA;left atrium T;tumor LN;lymph node

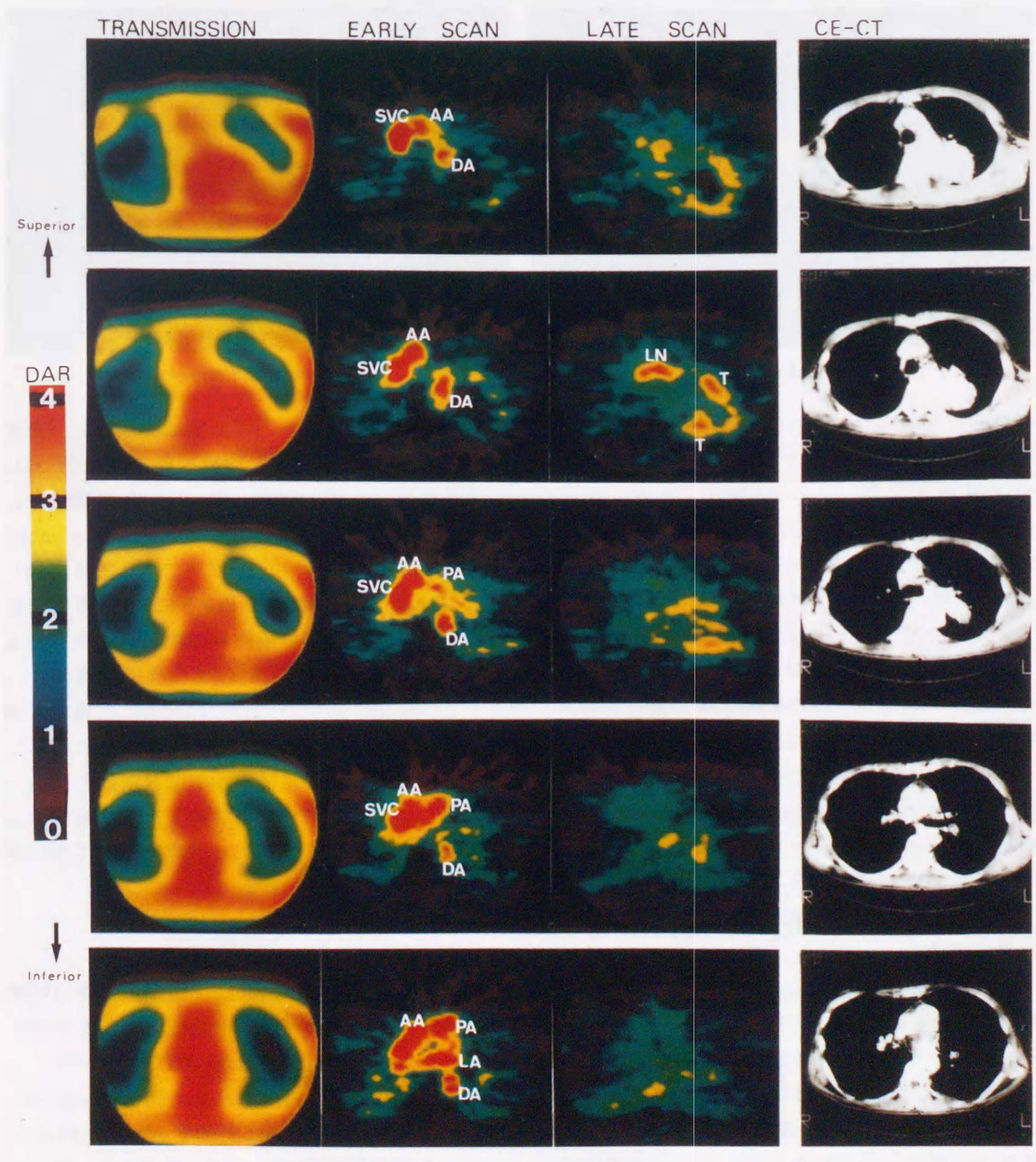




Fig.3 A squamous cell carcinoma in the right upper lobe. The vertebra and sternum are seen in the late scan. A metastatic lymph node (#3) is visible.  
 RBCV;right brachiocephalic vein BCA;brachiocephalic artery  
 AAr;aortic arch S;sternum V;vertebra

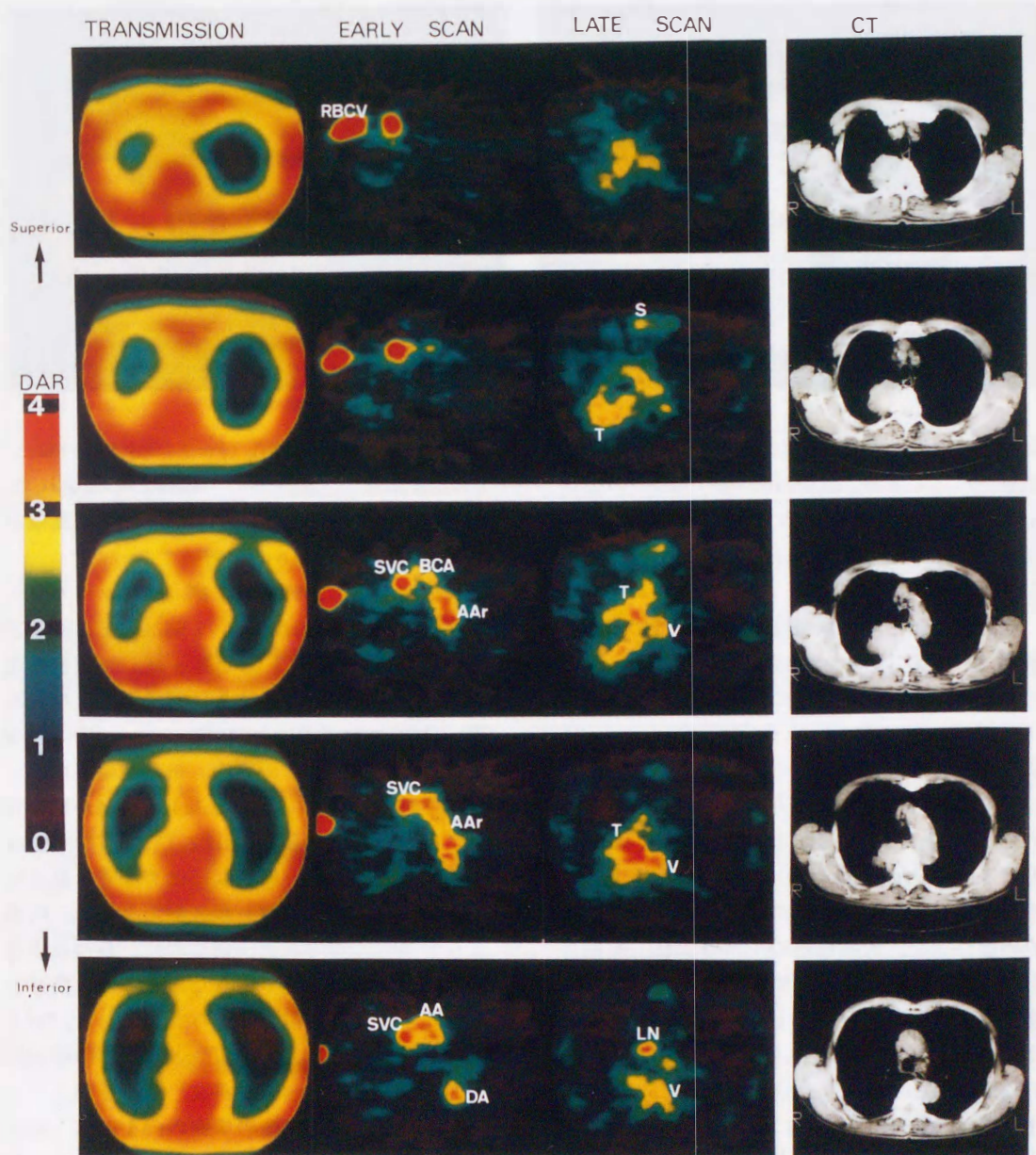


Fig. 2は左上葉の扁平上皮癌の症例で、CTで腫瘍は大動脈に接し浸潤が疑われた。PETにおいてはメチオニンの集積は陰影の周囲に散在しており大動脈壁への直接浸潤はないと診断した。病理標本では腫瘍内部は壊死状態にあり、癌細胞は腫瘍の辺縁に存在しPETの所見と一致した。また、左気管気管支リンパ節も描出されており、病理で転移が陽性であることが証明された。Fig. 3は右上葉の扁平上皮癌の症例で、CTで4スライスにわたり椎体に接した腫瘍陰影が認められた。気管前リンパ節が腫大していたが短径は1 cm以下であった。PET画像では、メチオニンの集積領域がCTに比較して陰影の下極に存在していた。病理標本にて、B<sub>2</sub>末梢の腫瘍とそれに伴う末梢随伴性炎症と診断され、腫瘍本体の位置関係はPETでの所見と一致した。さらに気管前リンパ節がPETで描出されており、病理上も肺癌の転移が証明された。この症例では椎体と胸骨が同時に描出されているが、その位置関係はtransmission scanやearly scanの画像を参考にすることで容易に確認ができた。これらの部位は、骨シンチグラムで陰性であり正常骨髄が描出されたものと考えられた。

症例の内訳とそのDAR値をTable 1に示す。悪性腫瘍全体(n=32)のDAR値は $4.47 \pm 0.95$  (mean  $\pm$  SD)、そのうち原発性肺癌症例の29例におけるDAR値は $4.33 \pm 0.76$  (mean  $\pm$  SD)であり、全例でDAR値が3.0以上であった。腺癌の12例ではDAR値は $4.36 \pm 0.72$ 、扁平上皮癌は12例では $4.34 \pm 0.59$ であった。小細胞癌は4例でDAR値は $4.64 \pm 1.32$ であり、扁平上皮癌や腺癌よりやや高いものの、3群間に有意差は認められなかった。大細胞癌の1例は3.45、腺扁平上皮癌の1例は3.48と腺癌や扁平上皮癌より低値であった。腺癌と扁平上皮癌において癌の分化度とDAR値の関係見ると、高分化癌は $4.72 \pm 0.39$  (n=3)、中分化癌は $4.53 \pm 0.54$  (n=9)、低分化癌(n=5)は $4.05 \pm 0.66$ であり3群間に有意差は認めなかった。肺悪性リンパ腫は、diffuse large cell typeのnon-



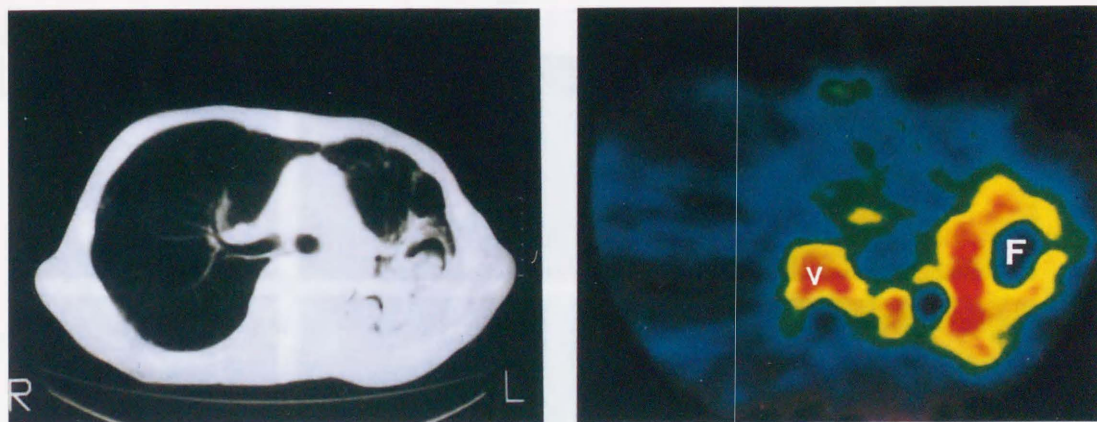
Table 1. DAR of primary lung cancer and other disease

Disease	No.	DAR Mean±S. D. (Min. ~Max.)
Malignant tumor	32	4.47±0.95 *
Primary lung cancer	29	4.33±0.76 (3.23~6.39)
Adenocarcinoma	12	4.36±0.72 (3.43~5.37) **
Squamous cell carcinoma	11	4.34±0.59 (3.31~5.35) **
Small cell carcinoma	4	4.64±1.32 (3.32~6.39) **
Large cell carcinoma	1	3.45
Adenosquamous carcinoma	1	3.48
Non-Hodgkin's lymphoma	1	6.77
Malignant mesothelioma	1	6.81
Invasive thymoma	1	3.89
Benign tumor	3	
Hamartoma	1	1.71
Mature teratoma	1	2.18
Non-invasive thymoma	1	2.80
Inflammatory disease	11	3.50±0.96 *
Tuberculosis Gaffky (+)	4	3.13±1.10 (2.34~4.74) ***
(-)	3	2.11±0.76 (1.24~2.66) ***
Aspergillosis	1	4.15
Pulmonary suppuration (active)	1	3.34
(inactive)	1	2.21
Organizing pneumonia	1	4.49

\*:  $p < 0.001$  (Wilcoxon rank sum test), \*\*: n.s., \*\*\*: n.s.

Hodgkin's lymphomaでそのDAR値は6.77であった。肺の良性腫瘍は肺過誤腫の1例のみであり、そのDAR値は1.63と低かった。縦隔腫瘍は3例あり、Mature teratoma (DAR値2.18)、non-invasive thymoma (mixed type) (同2.80)、invasive thymoma (mixed type) (同3.87)の順にDAR値は高く、悪性度との相関が示唆された。悪性中皮腫1例のDAR値は6.81と最も高値を呈し、病理においても著明な核分裂像が認められた。

Fig.4 An aspergilloma in the left upper lobe. The cavity wall shows a high radioactive concentration and the fungus ball is not visualized in the PET image. V ; vertebra F ; Fungus ball



炎症性疾患は、肺結核7例、肺アスペルギルス症1例、肺化膿症2例（1例は一部に肺癌を合併）、器質化肺炎1例であった。炎症性疾患(n=11)のDAR値は $3.00 \pm 1.07$ であり、悪性疾患のDAR値に比較して有意 ( $p < 0.001$ ) に低値であった。肺結核症例の内、排菌が陽性であった4症例のDAR値は $3.13 \pm 1.10$ 、排菌が陰性化していた3症例のDAR値は $2.11 \pm 0.76$ であり、排菌例が高かったが、両者間には有意差は得られなかった。肺アスペルギルス症の1例は、略痰中にアスペルギルスが検出され、かつ炎症反応も高度陽性の症例であった。PETでは菌球を取り囲むように集積領域が認められ、その領域のDAR値は4.15と高値を示した (Fig. 4)。この症例は手術を行い病理標本から悪性病変は否定された。肺化膿症2例の内1例は、PETを行った時点では高度の炎症所見を伴っておりDAR値は3.34と高値を呈した。炎症鎮静化後に手術を行い、病理標本で悪性所見の無いことが証明された。もう1例は扁平上皮癌を合併した肺化膿症で、抗生剤を投与し炎症の鎮静化を待ってPETを行った。この症例は肺化膿症の部位のDAR値は2.21と低かったが、癌の部位は3.73であり、炎症像の中での肺癌の局在が明瞭に診断できた。器質化肺炎の



1例は未確診の右下葉の浸潤影で入院し、高熱と高度の炎症反応を伴っており、PETでは高度のメチオニンのとりこみがありDAR値は4.49であった。経気管支肺生検を行い、好中球の浸潤と線維芽細胞の増殖を認め器質化肺炎と診断された。

## 考察

PET studyで使用する放射性物質は、院内用小型サイクロトロンで産出された $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ および $^{18}\text{F}$ であり、ほとんどが生体構成元素である。これらは半減期が短い( $^{11}\text{C}$ は20.4分)ために比較的大量投与が可能であり、background activityの少ない鮮明な画像を得ることができる。今回用いたメチオニンは、細胞内において蛋白合成の素材となるほかに、t-RNA、DNA等のメチル化合物への生理的メチル基供給体として働く重要なアミノ酸である。一般にヒトの正常細胞は細胞内にメチオニン合成酵素を有し、無メチオニン下でも生育が可能である(メチオニン非依存性)。しかし、各種の癌細胞は、肺癌細胞(6)も含めて、メチオニン合成酵素の活性が低下あるいは欠損しており、細胞内でのメチオニンの合成が不可能である。さらに、t-RNAのメチル化反応とその代謝回転が非常に高く、細胞外からのメチオニンの供給が必要となる(メチオニン依存性)(7)。一方、癌細胞の細胞膜をメチオニンが通過する機構の実態は完全に解明されていないが、血流にて組織に運ばれた後、細胞内のATPレベルと密接に関連した膜結合キャリアーシステムにより細胞内にとりこまれる。このとりこみは濃度勾配に逆らって行われ、一方通行の反応であると考えられている(8,9)。また $^{11}\text{C}$ -メチオニン注射後に癌組織にとりこまれた放射能は、5~40分にわたって(減衰補正済み)ほぼ一定である(10,11)。したがって、 $^{11}\text{C}$ -メチオニンを用いたPET studyは、各組織のメチオニン依存性の程度を画像および値で表現する検査法であると言える。

従来の核医学検査では、悪性腫瘍の原発巣や縦隔転移巣の有無を診断することはある程度は可能であるが、正確な解剖学的位置関係をつかむことはできない。さらに撮影に時間がかかるため呼吸波による画像の”ぼけ”を取り除くことが不可能である。PETは解像度が最小6mmであるが、scanに10数分を必要とするため肺野病変、特に下葉の病変では、肺の呼吸運動の影響を除外できない。さらに陰影の放射能集積度を測定するにあたり、呼吸運動はその定量性を低下させる。この点で、われわれの応用した呼吸波同期スキャンは、解像度と定量性の向上に役立つ方法と考えられた。

今回使用したソフトウェア-EMISGWでは、2つの時間帯においてデータを収集でき、ポジトロン血管造影を得ることができる。Fig. 2、3に示したように、late imageにおいて縦隔大血管が明瞭に描出され、CTとほぼ同様な解剖学的位置関係の把握が可能であった。

画像診断において最も簡単に診断する方法は、色による識別である。本法において、画像をTVスクリーンに映し出す際に、そのカラースケールウィンドウの上限を平均放射能 $\times 4$ とすることで、集積組織の位置を認識し、かつその集積の程度を客観的に色で判別することができた。

集積組織の放射能は、集積組織の計測部位で値が違ってくる。われわれは、5スライスの画像のうち、最大放射能を呈する部分を含む30 pixel (1 pixel = 4 mm<sup>2</sup>) の小円形領域をcontour image上に設定し、その領域の平均放射能を各陰影の「組織放射能」として用いた。組織放射能の測定にあたっては、陰影全体の平均放射能を算出して用いる方法も考えられる。しかし、陰影全体を正確にトレースすることは難しく、陰影の内部が不均一の場合(壊死組織がある場合など)は計測値が不正確となる可能性があり採用しなかった。

Fujiwara(2)は<sup>11</sup>C-メチオニンのとりこみの程度から癌の細胞型の推測も可能であろうと報告した。すなわち、小細胞癌、大細胞癌、扁平上皮癌、腺癌の



順にdoubling timeが速い事(Kerr)(13)と関連し、発育速度が速い癌ほどメチオニンのとりこみが多いことをPET studyで証明した。しかし、今回の結果では肺癌におけるDAR値は細胞型や分化度で差は認められなかった。その一方で、胸腺腫では悪性度が高くなるに従いそのDAR値が高くなっており、特に著明な核分裂像を認めた悪性中皮腫でDAR値が高くなっていた。この結果から、悪性度や進行度とDAR値との間になんらかの相関があるとも推察される。担癌ラットにおける実験で、メチオニンの $^{11}\text{C}$ は癌細胞のTCA沈澱(これはDNA-RNA-蛋白分画に相当する)に大部分が検出されたとの報告(14)があり、病理学的分化度より核DNA量などの核酸レベルでのDAR値を検討する必要がある。

今回の検索では、メチオニンの集積は悪性細胞のみに特異的であるとの結果は得られず、炎症性疾患の一部にもPETで陽性の所見が得られた。炎症組織における $^{11}\text{C}$ -メチオニンのとりこみの機構は十分に解明されていないが、Kano(12)は正常リンパ球もメチオニン依存性があると報告しており、炎症組織に浸潤したリンパ球に $^{11}\text{C}$ が取り込まれたものと推察される。実際、排菌のない結核病巣や炎症の鎮静化した肺化膿症ではDAR値は低く、また胸腺や正常縦隔リンパ節でもPET studyで描出されないことがこの推察を裏付けた。さらに、正常骨髄が描出される症例もあり、リンパ球でのメチオニンのとりこみに関しては今後の詳細な検討が必要である。

## まとめ

$^{11}\text{C}$ -メチオニンを用いたPET studyは、悪性腫瘍を描出し、その局在を診断する方法として有用であった。PET studyは従来の核医学検査とは異なり、癌細胞におけるアミノ酸代謝から悪性腫瘍を診断する全く新しい検査法であると考えられる。

## 文献

1. Kubota K, Matsuzawa T, Ito M, Fujiwara T, Abe Y, Yoshioka S, Fukuda H, Hatazawa J, Iwata R, Watanuki S, Ido T : Lung tumor imaging by positron emission tomography using C-11L- methionine. J Nucl Med 26: 37-42, 1985.
2. Fujiwara T, Matsuzawa T, Kubota K, Abe Y, Itoh M, Fukuda H, Hatazawa J, Yoshioka S, Yamaguchi K, Ito K, Watanuki S, Takahashi T, Ishiwata K, Iwata R, Ido T : Relationship between histologic type of primary lung cancer and carbon-11-L-methionine uptake with positron emission tomography. J Nucl Med 30: 33-37, 1989.
3. Iida H, Miura S, Kanno I, Murakami K, Takahashi K, Uemura K, Hirose Y, Amano M, Yamamoto S, Tanaka K : Design and evaluation of Headtome-4, a whole-body positron emission tomograph. IEEE Trans Nucl Sci 36: 1006-1010, 1989.
4. Comar D, Cartron JC, Maziere M, Marazano C : Labelling and metabolism of methionine-methyl-<sup>11</sup>C. Eur J Nucl Med 1: 11-14, 1976.
5. Marrian, D.H., Maxwell, D.R.: Tracer studies of potential radiosensitizing agents. Tetrasodium 2-<sup>14</sup>C-methyl-1:4-naphthohydroquinone diphosphate. Brit J Cancer 10: 575-582, 1956.
6. Mecham JO, Rowitch D, Wallace D, Stern PH, Hoffman RM : The metabolic defect of methionine dependence occurs frequently in human tumor cell lines. Biochem Biophys Res Commun 117: 429-434, 1983.
7. Hoffman RM : Altered methionine metabolism and transmethylation in cancer. Anti cancer Res 5: 1-30, 1985.



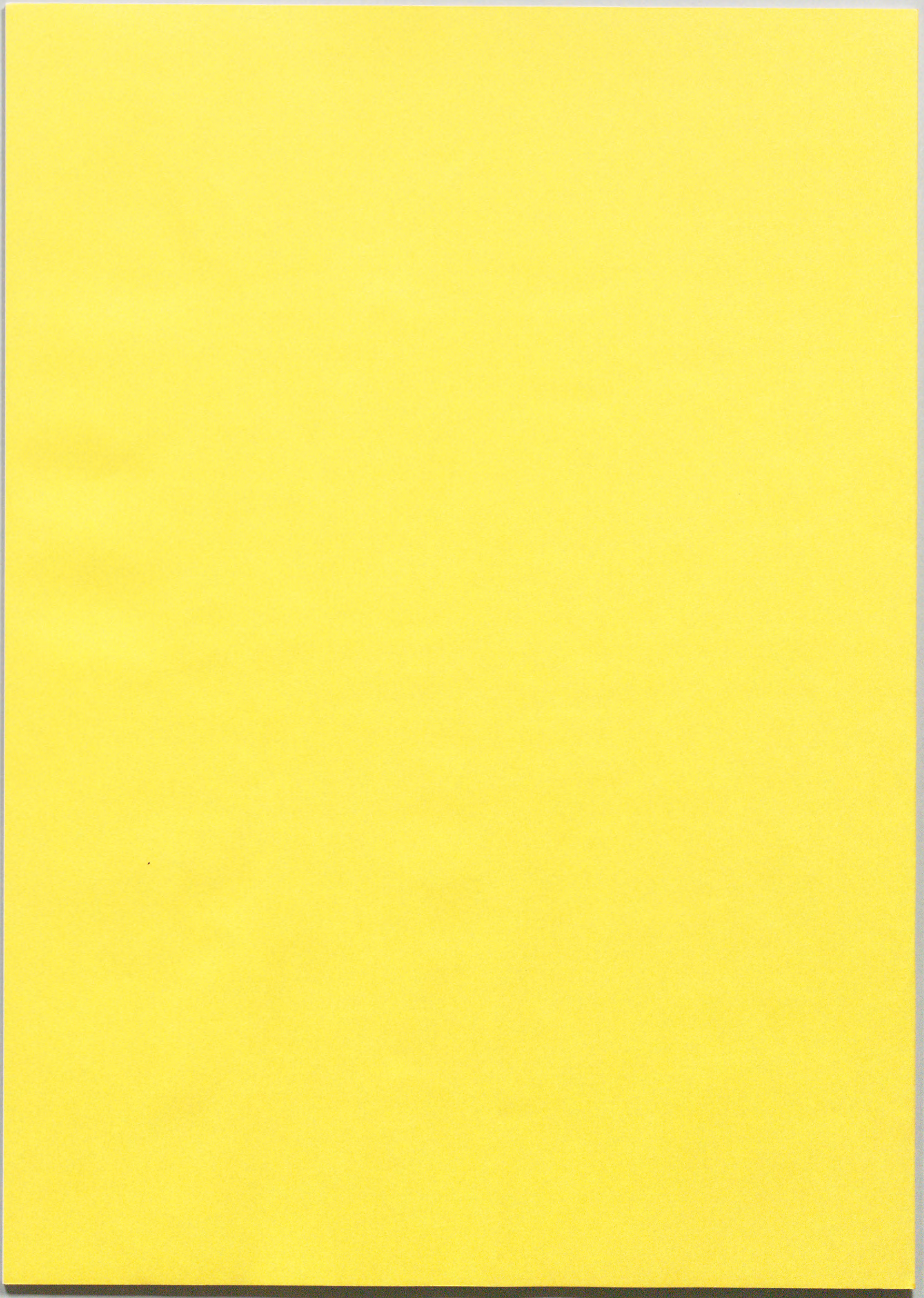
8. Potashner S, Johnstone RM : Cations, transport and exchange diffusion of methionine in Ehrlich ascites cells. *Biochim Biophys Acta* 203: 445-456, 1970.
9. Johnson PA, Johnstone RM : Partial purification of amino acid transport systems in Ehrlich ascites tumor cell plasma membranes. *Membrane Biochem* 4: 189-218, 1982.
10. Bergström M, Lundqvist H, Ericson K, Lilja A, Johnstrom B, Långström B, von Holst H, Eriksson L, Blomqvist G : Comparison of the accumulation kinetics of L-(methyl- $^{11}\text{C}$ )-methionine in brain tumors studied with positron emission tomography. *Acta Radiol* 28 : 225-229, 1987.
11. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD : Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cerebr Flow Metabol* 3 : 1-7, 1983.
12. Kano Y, Sakamoto S, Kasahara T, Kusumoto K, Suda k, Ozawa K, Miura Y, Takaku F : Methionine dependency of cell growth in normal and malignant hematopoietic cells. *Cancer Res* 42: 3090-3092, 1982.
13. Kerr KM, Lamb D : Actual growth rate and tumor cell proliferation in human pulmonary neoplasmas. *Br J Cancer* 50: 343-349, 1984.
14. Ishiwata K, Vaalburg W, Elsinga PH, Paans AMJ, Woldring MG : Comparison of L-[1- $^{11}\text{C}$ ] methionine and L-[methyl- $^{11}\text{C}$ ] methionine for measuring in vivo protein synthesis rates with PET. *J Nucl Med* 29 : 1419-1427, 1988.

## Abstract

Positron emission tomography (PET) using  $^{11}\text{C}$ -methionine was performed in 45 patients with chest diseases. In this trial, we introduced a respiration-gated scanning which improved the spatial resolution. The positron angiograms, which were obtained with the dual time PET scanning, were simultaneously carried out for the orientation of anatomy. We adopted the expression with the differential absorption ratio (DAR) method which gave more quantitative information than a mere photographic display. Malignant tumors were visualized clearly in all patients, and their anatomical location and structures were correctly diagnosed. The mean DAR of all malignant tumors was  $4.77 \pm 0.95$  ( $n = 32$ ) and that of the lung cancers was  $4.33 \pm 0.76$  ( $n = 29$ ). But the histological typing and grading of lung cancers were not identified by PET. Though a few cases of inflammatory diseases were visualized, there was a significant difference of DAR between the malignant and benign diseases.

Our method was useful for determining anatomical localization and structure of malignant lesions in the chest.









# Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak

Blue	Cyan	Green	Yellow	Red	Magenta	White	3/Color	Black
Light Blue	Light Cyan	Light Green	Light Yellow	Light Red	Light Magenta	White	Light Purple	Light Gray
Dark Blue	Dark Cyan	Dark Green	Dark Yellow	Dark Red	Dark Magenta	White	Dark Purple	Dark Gray

# Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

- A** 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19

