

成果を得るための  
装置導入・活用術

# PETの新しい活用方法で 集患力を強化する

佐藤俊彦

◆ 医療法人DICC宇都宮セントラルクリニック  
理事／放射線科医



要旨：PET/CTの稼働率を上げることは、腫瘍でのFDG-PETに限定しない活用が重要だと考える。我々は、認知症におけるFDG-PETの活用、FDG-PETの限界を解決するためにMET-PEET、遺伝子治療における治療適応の決定や効果判定にFMT-PEETを用いることで、PET/CTの稼働率を向上させている。

## はじめに

宇都宮セントラルクリニック（以下、当院）では、2003年にPETセンターを開設して以来、自由診療では $2\text{-Deoxy-2-}^{18}\text{F}$ Fluoroglucose（以下、FDG-PET）によるがん検診と認知症検診を実施し、延べ5000件以上の検診を行ってきた。セントラルメディカルクラブ（当院の会員制個別医療提供サービス）の会員に対するがん認知症の早期発見に大きく貢献できたと思われる（図1）。

一方で、2006年からは自治医科大学の神経内科・村松慎一教授のパーキンソン病の遺伝子治療に向けた適応診断と治療効果判定のために、 $^{18}\text{F}$ 6-Fluoro-L-methyl-tyrosine（以下、FMT-PEET）を

実施している。また、FDG-PETの弱点として、炎症と腫瘍の鑑別ができないことや、腫瘍増殖と無関係の糖代謝亢進、特に放射線治療後の局所再発のチェックには、放射線照射による炎症が引き起こされることで再発や残存腫瘍の評価ができないため、2018年よりL-Methyl- $^{11}\text{C}$ methionin（以下、MET-PEET）の合成を開始している。本稿では、当院での臨床経験を主に解説するが、PETの新しい使い方を知ること集患力を強化できると考えている。

## 認知症に対するFDG-PETの有用性

認知症の補助診断には、薬事承認済みのVSRAD（ブイエスラド/ESSE）が日常診療で使用されて久しい。しかしVSRADは、中期から末期の海馬萎縮型アルツハイマー認知症の診断には有効であるが、軽度認知障害（MCI: Mild Cognitive Impairment）以下MCI）の診断に使えないのが難点である。一方で、アミロイドβイメージングについても報告されているが、症状との相関がなく、

MCIの診断ができるというメリットも報告されていない。

脳の神経細胞のダメージは直接脳神経細胞の糖代謝に影響し、神経細胞の障害が広範囲に及ぶと血流障害、そして萎縮へと進展するため、最も早期に神経細胞の脱落を評価できる手段がFDG-PETである、と考える（図2）。また、MCIの段階で診断ができ、早期に介入すれば26%の患者が正常に復帰できるという報告もあり、MCIを評価できない検査は、治療法のない現状では意味がない。

したがって当院では、FDG-PET+MRI（VSRAD）の組み合わせで診断している。判定は、FDG-PET（正常）+MRI（正常）…正常群、FDG-PET（異常）+MRI（正常）…MCI、FDG-PET（異常）+MRI（異常）…中期から末期の認知症と判定している。

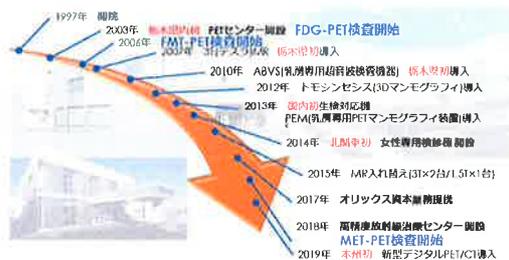
ちなみに、FDG-PETによる認知症診断は保険適応外となっており、保険医療機関では混合診療の問題もあるため実施できず、MCIの診断が困難な原因の1つになっている（図3）。そのため当院では、メディカルクラブにおける総合検診か、M

◆Summary

Strengthen the ability to pull in more patients with new ways of using PET

In order to increase the utilization rate of PET/CT, it is important not to confine the ways of using it for FDG-PET in tumors. We use FDG-PET in dementia, MET-PET as a solution of FDG-PET's limit, and FMT-PET to determine the therapeutic indications or to evaluate the effect in gene therapy.

図1 医療法人DIC 宇都宮セントラルクリニックの開院からの歩み  
※2003年のPETセンター開設以来、FMT-PET、MET-PETなどの新規の薬剤開発を実施している。



①解剖学的標準化  
 最新のPET検査後、画像を再構成した画像において左右対称性が最も高い画(正中矢状断面)を各6枚ごとに同定し、検査時の毎の傾きを補正する。  
 解剖学的に前頭葉・前頭前部下端・視床下部・後頭葉の4領域をそれぞれ、Landmarkとして基準線として設定する。

②カウンタ数の正規化  
 上記4領域において、経路の長さから放射線量分布方向に6mm×3mmの窓を置き、カウンタ数を測定して各カウンタ毎に対応する経路長さのカウントとすることで、経路の高線量データを抽出する。

③データベースの構築  
 複数の正常かつ異常の高線量3D-SSPにて検査結果標準化を行い、正常データを用いて正常の平均値を算出する。また、正常データの平均値と検査結果を比較してスコアを算出する。

④画像化  
 検査者の前頭葉(前頭)に於いて、得られたデータを上記の正常データベースの平均値と検査結果を用いてZ-scoreを算出することで全画素のZ-scoreを算出する。  
 $Z\text{-score} = \frac{(\text{正常平均}) - (\text{検査値})}{(\text{正常標準偏差})}$

Z-scoreを画像化することで前頭葉下部位を抽出する

図2 FDG-PET 統計解析原理  
 ※FDG投与後30分からPETスキャンを開始し、解析はZ-SCORE解析を用いている(AZE Virtual Place 準 キャンメディカルシステムズ株式会社)。

図3 アルツハイマー型認知症における画像診断  
 ※SPECT+MRIは保険収載されているが、MCIで診断するには、FDG-PET+MRIの組み合わせが重要である。

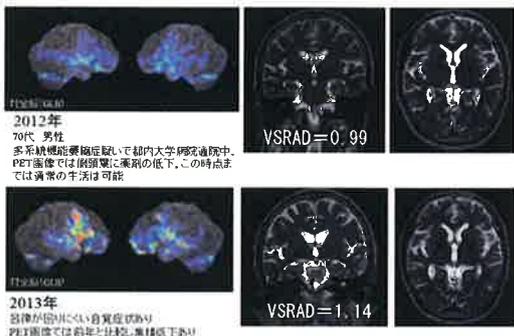


図4 VS-RADが正常で、FDG-PETでのみ異常を呈した例①

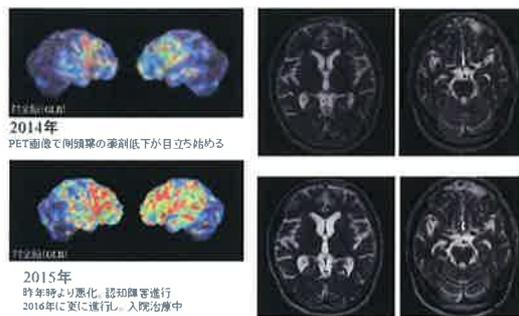


図5 VS-RADが正常で、FDG-PETでのみ異常を呈した例②

CIドックというコースを設定して、MCIでの早期診断を提供している。  
 ■VS-RADが正常で、FDG-PETでのみ異常を呈した例(図4、図5)

本症例は、2012年のPET検査時にはわずかに両側側頭葉にFDG集積低下を認めましたが、専門医を受診して2つの大学が異常なし、1つの大学が多系統萎縮症の診断であった。2013年には呂律が回りにくいという症状が出現し、両側側頭葉のFDG集積低下の範囲と程度が悪化している。診断は確定できないままであった。

2014年には、さらに前頭葉のFDG集積低下を来しており、この頃から感情の制御不可、そして行動異常が目立つようになり、精神科を受診している。なお、精神科では診断が付いていない。2015年にはさらに進行し、両側海馬のFDG集積低下も出現している。この段階で初めて前頭側頭型認知症と診断された。

本症例は、全経過の中でVS-RADでは有意な萎縮を認めていない。しかも、VS-RAD自体が海馬型のアルツハイマー病の診断やレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies:以下、DLB)の診断に特化しているため、前頭側頭型認知症の診断には適していない。それと比較して、FDG-PETは早期から所見をとらえており、有用であると考える。

本症例は、FDG-PETの検査結果を添付して専門医を受診しても結局診断が付かず、わずかに4年で急速に進行した例であり、1日も早くMCIを診断できる体制が求められる。

一方、アミロイドPETに対する評価はUCLAのグループが発表しているように、慢性外傷性脳症(CTE: chronic traumatic encephalopathy)で

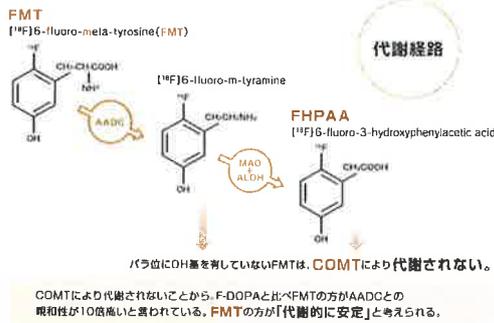


図7 FMT代謝経路

※F-DOPAでは、COMTにより代謝されてしまうため、細胞内にトラップされず、SN比が良くないが、FMTはCOMTで分解されずに細胞内にトラップされることから、良好なSN比をPET画像に反映できる。

FMT-PETを使用したAADCによるパーキンソン病の診断

not active      active

PD      not PD

手術

MRIで場所を特定し、  
被殻にAAVベクターを注入

AAVベクター注入

術後1か月後、6か月後にフォローアップ

図9 FMT-PETを使用したAADCによるパーキンソン病の診断

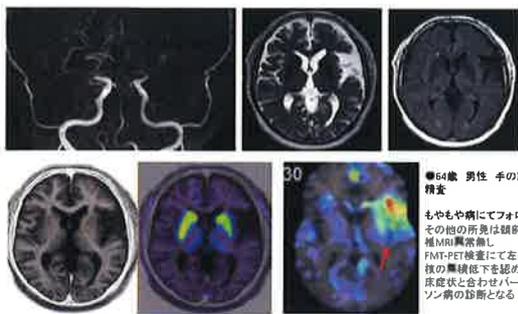


図11 原因不明からパーキンソン病の診断

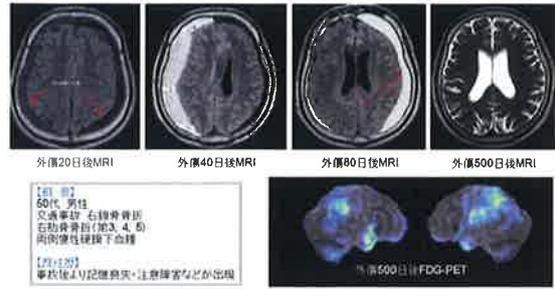


図6 高次脳機能障害におけるFDG-PET

ドーパミン神経終末      各種機織薬剤の作用部位

	生体機序	特徴
FMT	AADCのリガンドとして濃集化	COMTによる代謝なし AADC基質親和性はFDOPAより高い
F-DOPA	AADCのリガンドとして濃集化	MAO及びCOMTで代謝され、AADC基質親和性はFMTより低い
DaT SCAN	I-123 イオフルパンがドーパミントランスポーターに結合 濃集化	SPECT製剤 保護収蔽済み

図8 FMT、F-DOPA、DaT SCANの比較

※神経終末でのドーパミン代謝とFMT-PETおよびDaT SCANで見ている部位を示す。遺伝子治療では、導入する遺伝子を決定するためにAADC酵素活性を確認する必要があることから、AADCの活性を直接評価できるFMT-PETが有用である。

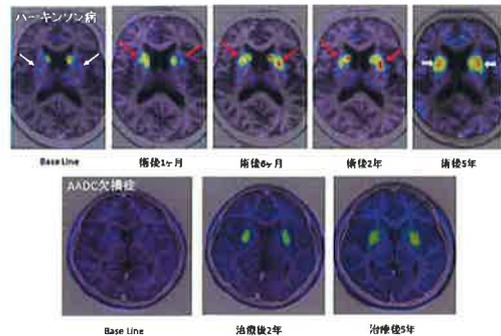


図10 パーキンソン病およびAADC欠損症の遺伝子治療の成績

MET投与      FDG投与

投与時間 90分以上

20分      MET      頭部・全身画像

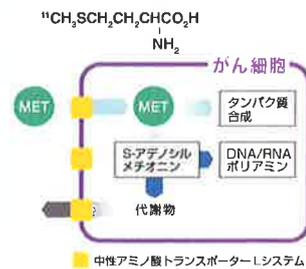
60分      FDG      全身画像(早期像)

40分      FDG      全身画像(後期像)

図13 METおよびFDGを使用した同日検査プロトコル

図12 MET構造式および代謝方法  
※MET-PETは、タンパク合成やメチル基転移反応、アミノ酸代謝の亢進、細胞増殖、分泌機能を反映している。

※同日に、MET-PETおよびFDG-PETを実施するタイムスケジュールを示す。高分化型腺癌と炎症性病変の鑑別や珪肺などのバックグラウンドに合併する肺癌などの診断に有用である。



も陽性になるため、非特異的であり、臨床的にはMCIの診断には寄与しないと考えている。

■高次脳機能を証明できた症例(図6)

この症例は交通事故で頭部外傷を負い、受傷後20日に両側性慢性硬膜下水腫、受傷後40日目に右側に慢性網膜下血腫を認め、手術したところ、外傷後80日で対側に慢性網膜下血腫を認めた。外傷後500日後のMRIでは、異常を認めていない。

このケースは、事故直後より記憶喪失・注意障害などの高次脳機能障害が疑われたが、MRIでは異常がないため、自賠責保険では高次脳機能障害を否定された症例である。FDG-PETでは、両側の連合野と側頭葉にFDG集積低下を証明でき、cont injuryおよびcontra-coup injuryを証明できたため、高次脳機能障害と認定された。このように、高次脳機能障害の検査では、形態診断(MRI)で異常がなくても、機能画像(FDG-PETやSPECT)で異常があれば認定されるケースが多数報告されている。

◆KEY WORD

MCIを早期に診断、介入することで、26%が正常に復帰すると報告されている。そのためには、MCIを早期に発見する検診体制(FDG-PET+VSRAD)を確立すべきだ。また、高次脳機能障害でも、FDG-PET+MRIの評価が重要である。

FMT-PETの有用性

2005年に米国サンフランシスコ大学で、世界初のAADC-AAVベクター導入によるパーキンソン病遺伝子治療が開始され、その適応の評価と治療効果(遺伝子導入効果)を評価するためのFMT-PETが開始された。2006年には、当院と

自治医科大学の村松慎一教授との共同研究が開始され、パーキンソン病における遺伝子治療に関する臨床研究実施計画<sup>3)</sup>を厚生労働省が受理し、当院にFMT-PETの合成依頼が来たため、2007年4月より日立製作所と共同で、当院のホットラボにおける院内製剤として合成を開始した。

当院ではこれまで、パーキンソン病治療7例、およびAADC欠損症6例に対して、FMT-PETを実施した。また、パーキンソン病の診断目的として、2021年2月末現在で約500症例のFMT-PET検査を実施した。

FMTの特徴

FMTの利点としては、<sup>18</sup>F-DOPA L-6-[<sup>18</sup>F]fluoro-3,4-dihydroxyphenylamine (以下、FIDO PA)と異なり、カテコールO-メチル基転移酵素:catechol O-methyltransferase (以下、COMT)により代謝されないことから、FIDOPAと比べ、FMTの方が芳香族アミノ酸脱炭酸酵素:Aromatic L-amino acid decarboxylase (以下、AADC)との親和性が10倍高いと言われている(図7)。また、FMTの方が代謝的に安定していると考えられる。したがって、FIDOPAの画像と比較しても、SN比(signal/noise ratio)が良く、高解像度のMRIとFusionすること、高分解能のPET/MRI画像を評価することが可能である。

SPECTを用いたダットスキャン(DaTSCAN)と比較してもPETの分解能が4倍高く、高画質であることは明確である。また、DaTSCANは黒質線条体ドーパミントランスポーターを画像化する検査で、ドーパミン神経の変性や脱落を評価しているが、FMT-PETでは直接AADC

の反応を見ている点において、観察対象がそもそも異なる。よって、AADCの遺伝子導入を実施する際には、AADC自体が欠損していることを評価する目的で、FMT-PETは欠かせない診断法と言える(図8)。

当院では、パーキンソン病とパーキンソン症候群の鑑別はFMT-PETで実施し、遺伝子治療の適応を決定している(図9)。一度投与したウイルスベクターは核内に取り込まれ、遺伝子を発現し続けるため、効果判定をFMT-PETで経時的に観察することが可能である。パーキンソン病では、両側にFMTの活性低下を認め、術後1カ月で軽度のFMT増加を基底核に認め、6ヵ月から5年目まで強いFMT活性を認めている(図10)。

AADC欠損症では、Base Line(術前)画像で両側PutamenにFMTの集積を認めず、AADCの活性は欠損と診断できる。一方、術後2年のFMT画像では、両PutamenにFMTの集積を認め、遺伝子治療の効果があることが確認できる。また、術後5年の画像でも引き続き集積を認め、活性が定着、持続していることが確認できる。1回の治療で効果が半永久的に持続することが確認されている。

■早期パーキンソン病の診断(図11)

この症例は右手の震えと小字症を訴えて来院し、もやもや病を認めたため、脳梗塞による変化を疑ったが、周期性のTremorでパーキンソン病も疑われたため、FMT-PETを実施した。Z-SCORE解析では、左基底核のFMT集積が正常者に比して有意に低下しており、早期のパーキンソン病であると診断できた。

◆KEY WORD

FMT-PETはFIDOPAと異なり、COMTにより代謝されないことから、FIDOPAと比べ

表1 METおよびFDGの比較

L-[methyl- <sup>11</sup> C] methionine (MET)	2-[ <sup>18</sup> F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)
- 必須アミノ酸メチオニンと同じ構造 - メチオニンと同じ代謝 - アミノ酸代謝、蛋白質合成を反映	- グルコースのOHの替わりに4号位の糖鎖基を有し、リン酸化を反映 - 糖代謝を反映
炭素11: 半減期20分	フッ素18: 半減期110分
合成装置、薬事承認→院内製造のみ、臨床研究短半減期のためデリバリー不可	合成装置の薬事承認→院内製造で(薬事承認)合成装置の薬事承認→院内製造で(薬事承認)
腫瘍診断(特に脳腫瘍)、肺癌、乳癌、食道癌、多発性骨転移、サルコイドーシス、甲状腺癌	腫瘍診断、心筋マイオカディア診断、てんかん疾患診断、脳機能(認知症)の鑑別診断

FMTFの方がADCとの親和性が10倍高く、高画質である。パーキンソン病の早期診断には、正常ボランティアのFMTデータとのZSCORE解析が重要である。遺伝子治療においては、1回の治療で生涯にわたって治療する技術がFMTPETによって証明された。

**MET-PETの有用性**

FDG集積のみでは炎症と腫瘍の鑑別が困難で、腫瘍増殖と無関係な糖代謝亢進があり、FDG-IPET単独での検査には限界がある。MET-IPETは、タンパク合成やメチル基転移反応、アミノ酸代

謝の亢進、細胞増殖、分泌機能を反映していることから、FDG-IPET集積部位が腫瘍性変化か炎症かの鑑別(特に高分化型癌細胞のようにFDG-IPETで陰性病変の腫瘍との鑑別)に有用である(図12)。放射線治療後あるいは免疫チェックポイント阻害剤で炎症が起こるために、FDG-IPETではpseudo-progressionをしばしば経験するが、この場合の鑑別としても、MET-IPETは有用であると考えられる。FDG-IPETに比べ癌細胞特異性が高く、肉芽組織や免疫細胞などの間質への集積は低いため、MET-IPETは細胞増殖の指標となり、放射線治療や術後の放射線壊死、再発の鑑別に有用であり、治療のモニタリングにも適している(表1)。

FDGとMET-IPETを同時に評価することで良好な臨床情報を提供し、診断能向上につながる事が報告され、同日にMETとFDG-IPETを実施するプロトコルも報告されている(図13)。この論文では、FDGに干渉するMETをPositron cross-talk (PCT) と定義し、90分以上の注射間隔を空けて投与することにより、定量評価・資格評価でも、PCTの影響を避けることができることを確認している。

**■直腸癌術後症例(図14)**

直腸癌の術後にCapecitabine + Bevacizumab療法するも、FDG-IPETで肺転移、縦隔、左鎖骨上リンパ節転移を疑われPD判定を行い、別の化学療

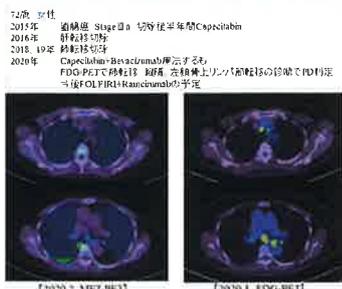


図14 直腸癌術後症例

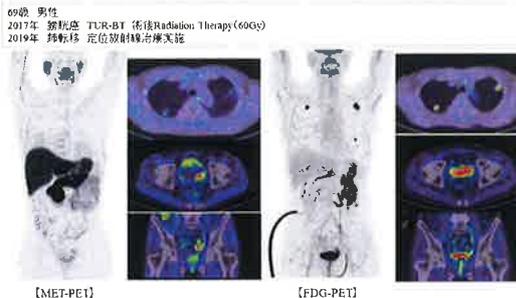


図15 膀胱癌肺転移症例

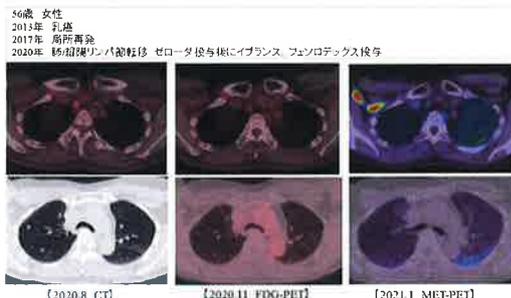


図16 乳癌再発症例

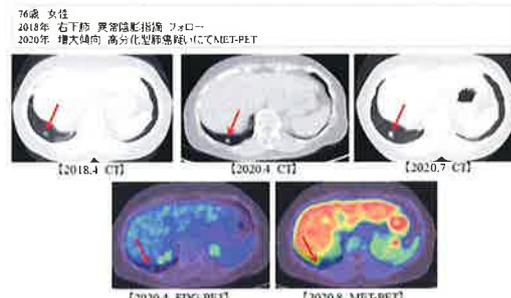


図17 肺癌疑い症例

法レジメを実施するかどうかの判定でMETTPEETを実施した。FDGPEETで集積を認めた縦隔リンパ節は、全てMETTPEETでは異常集積を認めない。したがって、炎症性肉芽腫と判断し、免疫療法を実施した。

このように縦隔リンパ節に関しては、各種の肉芽腫性変化でFDGPEETが陽性になることがあり、転移性腫瘍との鑑別に苦慮することがある。METTPEETは、転移性腫瘍と肉芽腫性変化との鑑別に有効であった。

■膀胱癌肺転移症例(図15)

2017年に膀胱癌、2019年に肺転移が出現し、CTやFDGPEETで多発肺転移を認めため、両上肺野の2病変に定位放射線治療を実施。治療後のCT(2019年)では炎症性変化と腫瘍性変化の鑑別が困難だったため、METTPEETを実施した。結果、左肺上葉の病変にMETTPEETの集積はなく、炎症性変化と診断できた。

■乳癌再発症例(図16)

乳癌の術後の多発肺転移の症例で、肺/縦隔リンパ節転移。ゼロータ投与後にイブランス、フェソロデックスを投与した。FDGPEETでは異常集積を認めないが、胸部CTでは明らかに多発病変を認めた。METTPEETでは陰性のため、瘢痕と判定した。

このように、形態診断では多発肺転移像だがFDGPEETで集積がなく、METTPEETでも集積のないものは瘢痕と考える。

■肺癌疑い症例(図17)

右肺下葉にGGOを認め、徐々に大きくなっていく肺病変で、FDGPEETでは明らかな異常集積を認めない。高分化型腺癌を疑うが、METTPEETでは軽度の集積を認め、腫瘍性変化であることを

示唆している。生検では高分化型腺癌であり、胸腔鏡下手術を実施した。このように、METTPEETは高分化型腺癌の悪性の診断に有用である。

◆KEYWORD

METTPEETは、FDGPEETの弱点である炎症性変化と腫瘍性変化の鑑別に有用である。癌の経過中に炎症を伴った場合、全てが腫瘍性病変かどうかを鑑別した上で、SBRIT+免疫治療を実施する必要がある。また、Pseudo progressionとの鑑別にも有効である。

感度の高いデジタルPETの出現で、頭部PET+全身PETを一気に撮影可能となっているため、短半減期各種の検査に最適である。

まとめ

PETセンターの経営を考える際に、癌のFDGPEETだけでなく、創業による新規トレーサーの開発は非常に重要である。<sup>18</sup>F-PSMAは特に重要で、臨床応用が待たれる。

今後、人生100年時代を迎える中で、脳の健康は非常に重要なテーマで、早期診断のための健常ボランティアとのZISCORE解析が十分にできることを期待する。DLBのように、認知症診断をFDGPEETで実施し、FMTTPEETでパーキンソン病の診断を確定することで、診断が容易になると思われる。

以上、当院でのFDGPEET以外の取り組みを紹介した。

参考文献

1 Canvelili M, et al. J Am Med Dir Assoc. 2016 Oct 1; 17(10): 943-8.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502450/>

2 University of California, Los Angeles(UCLA). Health Sciences. Characteristic pattern of protein deposits in brains of retired NFL players who suffered concussions. 2015.  
<https://medicalxpress.com/news/2015-04-characteristic-pattern-protein-deposits-brains.html>

3 Shin-ichi Muramatsu, et al. A Phase I Study of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Gene Therapy for Parkinson's Disease. The American Society of Gene & Cell Therapy. 2010.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20606642/>

4 Karin Kojima, Shin-ichi Muramatsu, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. BRAIN 2019; 142: 322-333.  
<https://academic.oup.com/brain/article/142/2/322/5296575>

5 村松慎一「遺伝子治療」『日経創薬』2021  
 6 Sayaka Asari, Shin-ichi Muramatsu, et al. Subregional 6-[18F]fluoro-L-m-tyrosine Uptake in the Striatum in Parkinson's Disease. BMC Neurology 2011; 11: 35.  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/35>

7 本拓也 HIC-Methionineを用いたPETを用いたPETイメージングに関する研究 博士學位論文 2014.p21-22  
 8 本拓也 HIC-Methionineおよび18F-FDGを用いたPETイメージングに関する研究 博士学位論文 2014.p52-55.

※ ※

佐藤俊彦 (まこと・としひこ) ●60年福島県生まれ。85年福島県立医科大学卒、同大学放射線科入局。87年日本医科大学付属第一病院放射線科助手、88年獨協医科大学病院放射線科助手、93年同院非常勤講師、鷺谷病院副院長、97年宇都宮セントラルクリニック(現・医DICC)宇都宮セントラルクリニック設立、理事就任。現在、(医)DICC宇都宮セントラルクリニック理事、セントラルメディカルクラブ顧問、(株)AIIMJA PAN代表取締役社長、メディカルリサーチ(株)顧問、NPO法人野口医学研究所専務理事、(株)道伝子治療研究所取締役、認定NPO法人ピンクリボンうつのみや理事長、トーマスジェファソン大学客員教授、(医)NIDDCインターナショナル画像診断クリニック院長、(医)順正会理事など。著者に『がん消滅「見えないがん」を見つけて叩く』(現代書林)など多数。