

機関番号：83903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591732

研究課題名（和文）

¹⁸Fフルオロアミノ酸PETなど複合的分子イメージングによる神経膠腫診断法の研究

研究課題名（英文）

Study to evaluate the applicability of ¹⁸F-DOPA PET to the diagnosis of gliomas, in comparison with other molecular imaging techniques.

研究代表者

文堂 昌彦（BUNDO MASAHIKO）

国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部・病態画像研究室・室長

研究者番号：10426497

研究成果の概要（和文）：

ポジトロン標識アミノ酸ポジトロン断層撮影（PET）は神経膠腫の診断力に優れている。従来主に¹¹C標識メチオニンPETが用いられてきたが、核種の半減期が短いため利便性に乏しい。本研究では、より半減期が長く使い勝手のよい¹⁸F標識アミノ酸PET（¹⁸F-DOPA PET）の神経膠腫診断における有用性を検証した。その結果、¹⁸F-DOPA PETはトレーサー集積度が腫瘍の進達度・悪性度をよく反映し、神経膠腫の病態評価において扱いやすく有用性も高いことが示された。

研究成果の概要（英文）：

Positron emission tomography (PET) using positron labeled amino acids has excellent diagnostic ability for gliomas. Although ¹¹C-labeled Methionine has been conventionally used, it is not convenient because of the short half life of ¹¹C. Since the half life of ¹⁸F has much longer than that of ¹¹C, diagnostic usefulness of a ¹⁸F-labelled amino acid PET tracer should be more convenient in clinical use. Therefore, we evaluated the usefulness of ¹⁸F-DOPA for the diagnosis of gliomas. We found that the degree of accumulation of the ¹⁸F-DOPA tracer could well reflect both the expanse and the malignancy of gliomas. These results suggest that ¹⁸F-DOPA PET is a convenient and powerful tool for the pathological evaluation of gliomas.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳腫瘍学、¹⁸Fアミノ酸PET、MRS

1. 研究開始当初の背景

（1）神経膠腫は、脳腫瘍全体の4分の1

を占める代表的な脳腫瘍であり、浸潤性の発育形式を持ち根治が困難である。治療において腫瘍細胞の浸潤範囲を特定することが極めて重要であるが、浸潤性に発育する為に、従来のCT/MRIによる形態学的検査ではその診断は難しい。現時点で最も有用と考えられている検査法に、腫瘍細胞へのアミノ酸取り込みを画像化するPositron emission tomography (ポジトロン標識アミノ酸PET)がある。アミノ酸は腫瘍転化した脳細胞膜上に発現するアミノ酸輸送チャネルを介して腫瘍細胞内に輸送されるが、健常脳細胞への取り込みはわずかであるために、脳腫瘍と健常脳組織に明瞭なコントラストが生じる。ポジトロン標識アミノ酸PETは、脳腫瘍の浸潤範囲を画像化可能な検査法であり、手術での腫瘍の摘出範囲を決定するためなどに応用されている。

(2) ポジトロン標識アミノ酸PETでは、従来 ^{11}C で標識されたアミノ酸(^{11}C Methionine など)が主に用いられていた。しかし、 ^{11}C は物理的半減期が約20分と非常に短いため、合成から検査までの時間に制限があり、臨床応用の制約となっていた。一方、 ^{18}F 標識アミノ酸は、 ^{18}F の半減期が約110分と長いため、合成から測定までに時間的な余裕があり ^{11}C Methionineよりはるかに使いやすい。

^{18}F -fluoro-L-dihydroxyphenylalanin (^{18}F -DOPA) PETは、ポジトロン標識アミノ酸PETのひとつであるが、近年、脳腫瘍へ応用したいいくつかの報告が成された。当センターでは、長年 ^{18}F -DOPA PETをパーキンソン病などの神経機能異常を検査するために用いてきた為、 ^{18}F -DOPA PET検査の臨床経験は豊富であり、脳腫瘍診断における ^{18}F -DOPA PETの有用性を検証するための環境が整っている。

(3) MRスペクトロスコピーは、水素原子核(^1H)を含むさまざまな分子の磁気共鳴周波

数の違いから、脳腫瘍と健常脳におけるコリン(Cho)、N-アスパラギン酸(NAA)、クレアチニン(Cre)、グルタミン酸(Glu)、イノシトール(Ins)、乳酸(Lac)などの代謝物質の量や構成比の違いを描出し、腫瘍代謝に関する情報から、脳腫瘍の存在や浸潤範囲を推測する方法である。特にChoは細胞膜増殖性を、NAAは残存する神経細胞数を表し、その比率NAA/Cho比は腫瘍の存在や悪性度の有用な診断法であることが報告されている。MRスペクトロスコピーにおける諸指標と比較することによって、 ^{18}F -DOPA PETの診断における有用性を検証することが可能と考えられる。

更に、脳腫瘍診断のために広く用いられている、 ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET(^{18}F FDG PET)の結果とも比較検討することは有意義であろうと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、ポジトロン標識アミノ酸PETのひとつである ^{18}F -DOPA PETの神経膠腫診断における有用性を検証することを目的とする。神経膠腫病変部におけるトレーサー集積度と、脳腫瘍の悪性度をあらかずWHOグレードや、 ^{18}F FDG PET、MRスペクトロスコピー等の神経画像診断法とを比較検討することによって、 ^{18}F -DOPA PETにおけるトレーサー集積度が腫瘍の広がりや悪性度をどの程度反映できるかを検討し、神経膠腫診断における有用性を検証する。さらには、検査方法・解析方法についても検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象は、臨床経過、MRIなどにより神経膠腫の疑いのある患者である。 ^{18}F -DOPA PET、MRスペクトロスコピーを施行した。 ^{18}F -DOPA PETは、Siemens社製のPET装置を用い、 ^{18}F -DOPA (111-180MBq)を30~60秒で

持続静注し、19 フレーム (4 フレーム x 1 分、3 フレーム x 2 分、3 フレーム x 3 分、9 フレーム x 5 分)・64 分間のダイナミック収集を行った。¹⁸F-DOPA PETの集積度定量評価にはSUV (standard uptake value)を用いた。SUVはPETで測定した集積放射能を体重 1 kg あたりの投与放射能で割った値であり、トレーサー集積度の定量値として使用されている。腫瘍、大脳皮質、線条体などに関心領域を設定し、それぞれのSUV値から大脳皮質を基準とした脳腫瘍部の集積度 (腫瘍 / 健常脳 (T/N) 比)、線条体を基準とした集積度 (腫瘍 / 線条体 (T/S) 比) を算出し利用した。トレーサー集積度の時間経過 (放射能時間曲線) から健常組織との集積度コントラストの得られやすい時間帯を見出し、その時間帯における平均集積度のSUVを用いた。

MR スペクトロスコピーでは、Cho (細胞膜増殖の指標)、NAA (残存神経細胞数の指標) など代謝物の量・相互比を利用した。PET 画像と MR スペクトロスコピーはワークステーション上で重ね合わせて、同一の関心領域を升目状に設定し、その中における数値を比較した (図 1)。

(3) 病理組織検査などによる組織診断結果 (WHOグレード) と¹⁸F-DOPA PET検査のトレーサー集積度とを比較検討した。

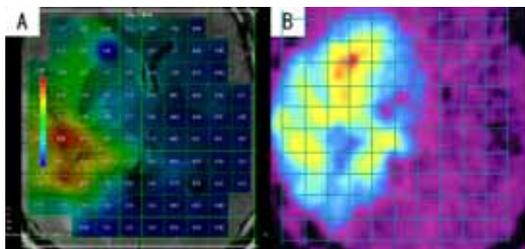


図 1、ある症例 (WHOグレード 3 の神経膠腫)のMRスペクトロスコピー(A)、¹⁸F-DOPA PET (B)の画像と関心領域 (図の升目)

4. 研究成果

(1) 神経膠腫 37 症例 (グレード 1; 5 例、グレード 2; 8 例、グレード 3; 13 例、グレード 4; 11 例)、その他の腫瘍 15 症例 (脳転移 5 例、悪性リンパ腫 4 例など)、非腫瘍性病変 31 症例 (肉芽腫性血管炎 2 例、多発性硬化症 4 例、脳血管障害 4 例など)の、計 82 例に対して検査および結果の検討を行った。

(2) 神経膠腫症例の放射線時間曲線では、腫瘍における集積がピークへ到達する時間は 8.33 ± 3.04 分 (SUV 2.37 ± 1.29)、健常大脳皮質では 6.58 ± 2.06 分 (SUV 1.20 ± 0.23)、小脳では 6.57 ± 2.10 分 (SUV 1.34 ± 0.19) であり、その後次第に活性は低下していく。健常線条体ではピークは 25.8 ± 7.76 分 (SUV 1.78 ± 0.34) と集積が遅い。腫瘍と線条体の差がもっとも大きいのは腫瘍集積のピークである投与 10 分当たりであるが、集積ピークの時間と SUV とは逆相関 ($r = -0.44$) が認められ、腫瘍への血流量など悪性度以外の因子による影響が考えられた。そのため、敢えて最初の 10 分間を省き、10~30 分の平均 SUV 値を用いる方法が妥当と考えられた。

(3) 神経膠腫では、MRスペクトロスコピーで示された細胞膜増殖性亢進/神経細胞の減少 (Cho/NAA比) と、¹⁸F-DOPA PETの集積度の間に有意な負の相関が示された (図 2)。NAA/Cho比は正常神経細胞損と傷腫瘍細胞増殖を表し、低い数値ほど神経膠腫悪性度の指標とされる。¹⁸F-DOPA PETの集積亢進が腫瘍悪性度と関連することを示している。

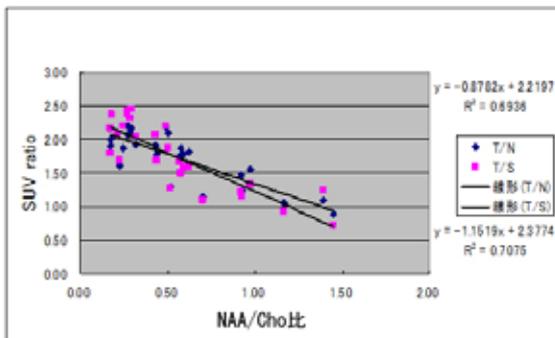


図2、¹⁸F-DOPA PETによる腫瘍/健常脳(T/N)比、腫瘍/線条体(T/S)比と、MRスペクトロスコピーによるNAA/Cho比との関連性。NAA/Cho比が低いほど、T/N比、T/S比は有意に低い。

(3) ¹⁸F-DOPA PETの集積度はWHOグレードとの関連性が認められた(図3)。良性群の症例数が少ない為に、WHOグレード1-2を良性群とし、グレード3群、およびグレード4群と比較したところ(T検定およびボンフェローニ補正) T/N比では、良性群とグレード3群(p=0.002)、良性群とグレード4群(p<0.001)、T/S比では、良性群とグレード4群(p=0.005)との間に有意差が認められた。

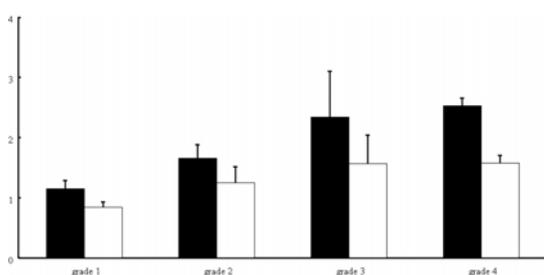


図3、WHOグレードと¹⁸F-DOPA PETの集積度との関係、黒:T/N比、白:T/S比

(4) T/N比のcut off値を2.0をした場合の、良性-悪性腫瘍間の鑑別診断における感受性は0.81、特異性は1.0であり、¹⁸F-DOPA PETは脳腫瘍の良性・悪性の鑑別に有用であると

考えられた。

神経膠腫以外の病変におけるT/N比、T/S比の平均値は(T/N・T/S)、悪性リンパ腫(2.28・1.63)、脳梗塞(1.2・0.8)、脳出血(1.4・0.94)、多発性硬化症(1.39・0.95)などであった。悪性腫瘍は集積度が高かった。非腫瘍性病変と良性腫瘍群との鑑別は集積度からは困難であった。

(5) 撮影方法については、パーキンソン病の検査では線条体の集積ピークが遅くおこる為に収集時間は長くとる必要があるが、脳腫瘍の鑑別においては、脳腫瘍および大脳皮質の集積ピークは¹⁸F-DOPA投与後早期に形成されるため、T/N比のみを用いるならば、注入後30分以降の集積度は診断上の有益性が低く、撮像時間を30分程度へ短縮し、患者負担を軽減することも可能と考えられた。

(6) ¹⁸FDG PETでは腫瘍では集積低下が認められ、腫瘍の進展度の診断は困難であった。また、MRスペクトロスコピーにおけるNAA/Cho比との関連性は見出せなかった(図4)。

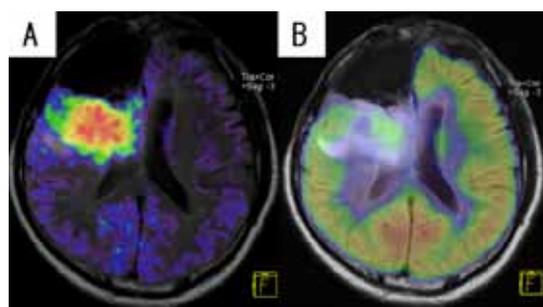


図4、ある症例(WHOグレード3の神経膠腫)の¹⁸F-DOPA PET(A)、および¹⁸FDG PET(B)画像。腫瘍進展の診断は¹⁸F-DOPA PETの方が明瞭である。

(7) ¹⁸F-DOPA PETにおけるT/N、T/S比と、

MRSにおけるNAA/Cho比は、相互に関連性を有し、腫瘍の代謝変化と、進展範囲や悪性度の診断に関する有用な情報を提供すると考えられた。これまでの結果から、¹⁸F-DOPA PET検査の頭蓋内占拠性病変の診断における特性は、1) 腫瘍における代謝変化が集積度に反映されやすく、腫瘍悪性度の評価において有用である。2) 腫瘍のみならず、非腫瘍性疾患にも異常集積し、非腫瘍性疾患の広がりや活動性の診断に有用である、が、3) 非腫瘍性病変でも良性腫瘍と同程度の集積があり、両者の鑑別が困難である、ことが示された。このような特性を生かすことによって、独特な臨床応用の可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計3件)

18F-DOPA PET 及び MR spectroscopy によるglioma の代謝イメージング、中坪 大輔、文堂 昌彦、加藤 隆司、旗野 健太郎、若林 俊彦、伊藤 健吾 第67回日本脳神経外科学会総会、平成20年10月1日 3日 盛岡県民会館、岩手

当センターにおけるMRI、PET、MEGを用いた脳腫瘍術前ニューロイメージング
Presurgical neuroimaging for brain tumor patients using PET, MRI, and MEG. 文堂 昌彦、中坪大輔、二橋尚志、早坂和正、中村 昭範、錦古里武司、加藤隆司、旗野健太郎、伊藤健吾、若林俊彦、藤井正純、吉田 純、第67回日本脳神経外科学会総会、平成20年10月1日 3日 盛岡県民会館、岩手

18F-DOPA PETを用いた大脳非腫瘍性病変の術前評価及び手術支援、中坪 大輔、文堂 昌彦、加藤 隆司、旗野 健太郎、伊藤 健吾

、第68回日本脳神経外科学会総会、2009年10月14日東京

脳腫瘍診断における18F-DOPA PETの有用性と特色、中坪 大輔、文堂 昌彦、加藤 隆司、旗野 健太郎、伊藤 健吾、第46回腫瘍・免疫核医学研究会、2009年11月14日名古屋

6. 研究組織

(1)研究代表者

文堂 昌彦 (BUNDO MASAHIKO)
国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部・病態画像研究室・室長
研究者番号：10426497

(2)研究分担者

伊藤 健吾 (ITO KENGO)
国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部・部長
研究者番号：70184653

加藤 隆司 (KATO TAKASHI)
国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部・脳分子画像開発部・室長
研究者番号：60242864

中村 昭範 (NAKAMURA AKINORI)
国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部・脳機能診断研究部・室長
研究者番号：00237380

