

Thesis

¹⁸F-fluoromisonidazole (FMISO) PET/CTによる 低酸素イメージングの定量法の検討

臨床医学研究系 放射線医学

島野 靖正

【目的】低酸素イメージング製剤である¹⁸F-fluoromisonidazole (FMISO)は、腫瘍低酸素状態評価に有用である。従来、FMISOによる低酸素状態の定量は腫瘍対血液比による方法で行われており、静脈採血カウントが必要なため煩雑であった。最近の高性能PET/CTにより高精度の計測が可能となっている。今回、我々は、¹⁸F-FMISO PET/CTにて腫瘍対血液比に代わるパラメーターとして、腫瘍組織と健常組織の比を適用できるか、最適な参照部位はどこかを検討した。

【方法】脳腫瘍および頭頸部癌患者の計20人を対象に、FMISOを投与して2時間後にPET/CT撮像を実施した。低酸素状態の定量指標として、撮像前後に静脈採血を、組織対血液比を計算するために実施した。全ての患者において、脳、上行大動脈、大動脈弓、下行大動脈、左室、右室、筋肉、肝臓の8箇所に関心領域(region of interest: ROI)を設定することにより、組織対血液比を計測した。SUV (standardized uptake value)は、投与量と体重から算出した。また、全ての患者において、原発病巣及び転移巣にROIを設定した。腫瘍対血液比、腫瘍対参照部位比(tumor-to-reference organ ratio)及びSUV最大画素値(SUVmax)は、これらのROIsから算出した。

【結果】8箇所の参照部位の中で、左室対血液比は最も低い変動係数(8.9%)を示した。また、全参照部位における腫瘍対参照部位比と腫瘍対血液比との間での相関係数を比較すると、腫瘍対左室比が最も高い相関係数($\rho = 0.967$, $p < 0.001$)を示した。また、腫瘍対血液比とSUVmaxの間でも高い相関係数($\rho = 0.909$, $p < 0.001$)を認めたが、腫瘍対左室比に比べると、相関係数は低かった。また、腫瘍低酸素状態の閾値とされる腫瘍対血液比が1.2に相当する値をそれぞれの回帰直線式から求めると、腫瘍対左室比では、1.0、SUVmaxでは1.6となった。

【結論】静脈血を用いないFMISO PET/CTにおける腫瘍低酸素状態の定量評価において、腫瘍対左室内腔比法は、最も妥当な定量法と考えられる。

緒言

固形腫瘍内での低酸素状態は、特異な微小環境を反映している。腫瘍内循環の最も重要な特徴は、異常な脈管構造の出現によって生じた血流低下による酸素供給と酸素消費間での不均衡である^{1,2)}。また、多くの研究者らは、低酸素環境で低酸素誘導因子(hypoxia-inducible factor-1; HIF-1)が悪性化に関与すると考えられる因子を発現することを既に報告している^{3,4)}。HIF-1に誘導された因子が癌細胞の増殖分化、転移浸潤を助長するとされている^{3,5)}。また、固形腫瘍内での低酸素状態は、化学放射線療法において治療抵抗性を示す一つの要因と考えられている⁴⁾。

このため、癌治療において、低酸素状態改善を導く薬剤の開発が期待されている。以上のような理由から、固形腫瘍の低酸素領域を視覚化することは、癌に対する治療及び予後を改善する上で重要である。低酸素定量値の最も信頼できる基準としては、エッペンドルフ針電極システムを利用して腫瘍内部の酸素分圧を直接測定する手法がある⁶⁾。しかし、この方法は、腫瘍内に電極を挿入するので、侵襲性が高い。特に病変が小さい場合や深部に存在する腫瘍に対して、正確に実施することは困難である。また、生体から得られた組織標本を、免疫組織学的な低酸素分子マーカーを用いて確認できるが、採取時の影響が考えられ、組織採取一時点のみの評価となる。腫瘍内部の低酸素状態を生体内で視覚化し、低酸素定量を可能にする核医学的なアプローチは、生きたヒトにおいても安全

に応用できる客観的な手法と考えられる。

Chapmanらは、低酸素細胞に対して高親和性を持った可能性のある低酸素マーカーとしてニトロイミダゾール化合物を提唱した⁷⁾。ニトロイミダゾール化合物の特徴は、低酸素状況下にある細胞内のみに特異的に取り込まれるという事実であった。そして、ニトロイミダゾール化合物は放射線増感効果もあったため、放射線照射療法に対する放射線増感剤として進化してきた。陽電子放出断層撮影 Positron Emission Tomography (PET) は、生体内にて様々な代謝系を画像化する最も強力な技術の一つである。¹⁸Fで標識された2-ニトロイミダゾールの誘導体である¹⁸F-フルオロミソニダゾール (¹⁸F-fluoromisonidazole; FMISO) は、低酸素イメージングに関するPETトレーサーとして発展してきた⁸⁻¹⁰⁾。FMISOも低酸素状態では、ニトロイミダゾール環のニトロ基がアミノ基に還元され低酸素細胞内に取り込まれる。最近の陽電子放出断層撮影 Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) 装置の高性能化もあり、FMISOを用いることで、低酸素イメージングの高画質化や定量精度の向上が実現した。

動物及びヒトの両方で静脈血を利用して、FMISOの生体分布から組織対血液比 (tissue-to-blood ratio) 1.2以上となる領域に低酸素が存在する定量法が研究者らによって提唱された^{5, 11-13)}。静脈採血を用いない組織対参照部位比 (tissue-to-reference organ ratios) 又はSUV最大画素値 (maximum standardized uptake values: SUVmax) などの指標が組織対血液比に代わる定量方法として検討されている。本研究において、我々は、¹⁸F-FMISO PET/CTにて腫瘍対血液比に代わるパラメーターとして、腫瘍組織と健常組織の比を適用できるか、最適な参照部位はどこかを検討した。

方法と対象

1. 対象

対象は、化学放射線療法又は手術療法前にFMISO PET/CT検査を受けた脳腫瘍11人、頭頸部癌9人を含む計20人(男性13名、女性7名、平均年齢58.8歳: 範囲21~79歳)の患者である。全患者にて、生検及び外科的切除により得られた標本を用いて、病理学的に診断された。

本研究は、埼玉医科大学国際医療センターアイ・アール・ビーにて承認され、全ての患者に書面による説明を実施し同意書を得て行った。

2. FMISO薬剤合成

FMISOの合成は、埼玉医科大学国際医療センター内にて、院内ガイドラインに従い専任技術者及び薬剤師によって行われた。合成法はGrirsonら、Tangらにより提示された方法に則って合成された。FMISOの合成手順は、放射性薬剤管理基準に則り、安全が確認された手順を院内ガイドラインとしている^{8, 9)}。

フッ化水素(¹⁸F)水溶液に、炭酸水素カリウムとKryptofix-222を加え、十分に乾燥させた後、1-(2'-ニトロ-1'-イミダゾリシル)-2-*o*-テトラヒドロピラニル-3-*o*-オシル-プロパンジオール (NIPPT) と反応させた。反応物を1 mol/mL塩酸で加水分解し、これから液体クロマトグラフィーにて[¹⁸F]フルオロミソニダゾールを分離精製した。溶離液を減圧蒸留し、注射薬剤とした。

3. PET/CT撮像条件

¹⁸F-FMISOは、経静脈的に3.7~7.4 MBq/kgを投与し、120分間安静の後、PET/CT撮像を実施した。脳と頭頸部のPETデータ収集には、PET/CT装置 (Biograph S6又はS16、シーメンス社製) を使用した。頭部又は頸部に存在する腫瘍原発巣やリンパ節転移病巣レベルでは10分/bedで、さらに全患者において、頭蓋頂部から上腹部まで、5分/bedにてPETデータを収集した。CTデータ収集パラメーターは、スライス厚5 mmで、管電圧および電流は、頭頸部130 kV, 120 mAs, 駆幹部130 kV, 50 mAsの条件で実施した。また、PET画像は、CTによる放射線減弱分布を利用したOS-EM (ordered subsets-expectation maximization) 法を用い、iteration数; 3, subset; 8, matrix; 168 × 168 pixel, FOV (Field of view) 直径650 mm, FWHM (Full width at half maximum) 6 mm, スライス厚5 mmの条件で再構成した。

4. 静脈血放射能濃度測定

全患者にてPET/CT撮像前後に2回の静脈採血を実施した。1回の採血量は3 ccとして、準備した3本のチューブに1 mlずつ分注した。分注した血液中の放射能は、ガンマウエルカウンター (gamma meter well 2 DCM-200, Hitachi Aloka社製) にて計測した。3本の放射能カウントを平均した数値を静脈血放射能濃度として使用した。放射能カウントは、撮像時間に合わせ減衰補正して利用した。検査直前直後の2回で得られた平均値を、組織対血液比の計算に使用した^{11, 12, 14)}。

5. 画像解析

PET/CT画像の定量測定は、シーメンス社製解析コンピュータ (Leonard workplace) 上で行った。CTを参考にして対象とする臓器に直径15 mmの円形関心領域 (region of interest; ROI) を設定し、組織放射能濃度を測定した。画像上のROIの設定例は、Fig. 1に提示した。参照部位としてROIを設定した臓器は、脳 (Brain)、上行大動脈 (Asc Ao)、大動脈弓 (Ao arch)、下行大動脈 (Des Ao)、左室 (LV)、右室 (RV)、筋肉 (Muscle) と肝臓 (Liver) の計8箇所である。特に、脳に関しては、腫瘍病変部位を可能な限り避けて設定した。脳では、左右の前頭葉、側頭葉、後頭葉、基底核、視床および小脳半球の計12箇所、筋肉に関しては、左右の三角筋と棘下筋領域の2箇所を計測して、それぞれ、一つの参照部位として平均した。左室では、左室が最大断面となるスライスに

て左室内腔となる中心部にROIを設定した。組織対血液比は、個々の参照部位の放射能濃度を静脈血の放射能濃度で割った値として定義した。また、原発巣又はリンパ節転移病巣の範囲を超えない任意の大きさの円形ROIを設定し、ROI中のSUVmaxから最大放射能濃度を計測した (Fig. 1)。腫瘍に関しては、SUVmaxを用いて腫瘍対血液比 (tumor-to-blood ratio)、組織対参照部位比、SUVmaxを算出した。SUVの定義は、PETカメラで測定した集積放射能濃度 (減衰補正後) を被検者の単位体重当たりの投与放射能濃度で除した値である。

6. 統計解析

本研究の統計解析は、SPSS (Ver. 18) と Prism (Ver.5.02) ソフトウェアで行った。全患者に関して、臓器毎に組織対血液比の平均値 (mean)、標準偏差 (Standard Deviation; SD) および変動係数 (Coefficient of variation; CV) を計算した。腫瘍対血液比 (tumor-to-blood ratios) と組織対参照部位比又は腫瘍 SUVmax との相関係数は、Spearman 順位相関係数 (ρ) により算出した。腫瘍対血液比と組織対参照部位比との間で、回帰直線式を Deming 法により計算した。得られた回帰式に、低酸素状態の閾値 1.2 を代入して各々の組織対参照部位比の低酸素閾値を求めた。これらの値を境界として、2 群に分けたときの一致率を Fisher's exact test を用いて検定した。すべての検定で P 値が 0.05 未満で有意とした。

結果

1. 薬剤合成

FMISO は、院内ガイドラインに基いて、比放射能 165 GBq/ μ mol、収率 10 ~ 20%、放射化学純度 95% 以上を保って合成された。検定上問題ないことを確認して使用された。

2. FMISO 集積分布

本研究実施前、健常者ボランティアによる FMISO PET/CT 検査を実施した。得られた生体分布を Fig. 2 に示す。脳、筋肉、心臓では均一な軽度 FMISO 集積を認めた。一方、肝臓、胆嚢、腸管、腎、尿管、膀胱には生理的集積が認められる。 ^{18}F -FMISO は肝および尿から排泄されるためと考えられる。

3. 脳腫瘍および頭頸部癌の FMISO 集積と低酸素状態

全患者に関する FMISO 結果を Table 1 に示す。脳腫瘍の分類は WHO 基準に従っている。脳腫瘍患者 11 人中 5 人は、WHO-IV の膠芽腫、2 人は、WHO-III の退形成性乏突起神経膠腫及び退形成性星細胞腫、2 人は WHO-II の乏突起神経膠腫、そして、WHO-I の髄膜腫、脳腫瘍患者の残り 1 人は、中枢神経系原発悪性リンパ腫であった。頭頸部癌患者 9 人の内、8 人は stage IV、1 人は stage II の病期であった。

文献上、有意な低酸素領域の閾値は、腫瘍対血液比が 1.2 以上と報告されている。脳腫瘍では、膠芽腫の全症例が、腫瘍対血液比 1.7 を超えていた。WHO

の分類上、悪性度の高い脳腫瘍は、低悪性度のものと比べて、より高い腫瘍対血液比を示す傾向があった。1 症例ではあるが、原発性悪性リンパ腫の腫瘍対血液比は 1.2 より低い値であった。頭頸部癌の患者では、生検および外科的切除により得られた標本から、病理学的診断で扁平上皮癌であることが診断された。頭頸部癌では 1 人を除いた全ての症例で、腫瘍対血液比 1.2 以上の値を認めた。脳腫瘍と頭頸部癌の代表的な症例を Fig. 3, 4 に提示した。造影 CT 検査、造影 MRI 検査の画像と比べると、造影されていない領域に FMISO 集積があり、低酸素領域が明瞭である。

4. 組織対血液比の解析

8 個所の参照部位ごとに組織対血液比の平均値、標準偏差、変動係数を算出した。結果は、Table 2 に示した。変動係数は、全参照部位の中で、左室 (LV) が最小で 8.9% となった。次に筋肉 (Muscle) で 9.6% であった。その他の部位では変動係数が 10% 以上となった。

5. 腫瘍対血液比と組織対参照部位比及び SUVmax 間の相関関係

各参照部位における、腫瘍対血液比と腫瘍対参照部位比の間の相関係数と腫瘍対血液比と SUVmax との間の相関係数をまとめて Table 3 に示す。腫瘍対左室比は、腫瘍対血液比との間に最も高い相関係数 ($\rho = 0.967$, $p < 0.001$) を示した。脳以外の参照部位を比べると、腫瘍対血液比との相関係数は 0.9 ($p < 0.001$) 以上と高かった。また、腫瘍対血液比と腫瘍 SUVmax との間の相関係数は、 $\rho = 0.909$ ($p < 0.001$) となり、腫瘍対左室比に比べて低かった。

6. 腫瘍対血液比と組織対参照部位比間の回帰分析

Table 3 の結果から、腫瘍対血液比と各腫瘍対参照部位比間の相関性の高さを示した。次にこれら両者間での回帰直線式を Deming 法で夫々求めた。最も相関係数の高かった腫瘍対左室比と腫瘍対血液比についての回帰直線式を求めたところ (腫瘍対左室比) = (腫瘍対血液比) $\times$ 0.828 + 0.006 という式が導かれた (Fig. 5)。低酸素閾値となる腫瘍対血液比の 1.2 を式に代入して対応する値を求めると、腫瘍対左室比は 1.0 と算出された。全ての腫瘍対参照部位比に対して、腫瘍対血液比の 1.2 に対応する数値を Table 4 に示す。

7. 腫瘍対血液比と腫瘍対参照部位比による閾値で 2 群に分類した際の一致率の検定

腫瘍対血液比は、1.2 以上、1.2 未満群に分類し、各腫瘍対参照部位比の対応する低酸素域値以上群と未満群に分類した時の両群の一致率を Fisher's exact test で検定した。各参照部位比との比較では、左室比による分類にて $p = 0.009$ と有意な一致を認めた。その他、右室比による分類 ($p = 0.018$) で有意差を示した。また、SUVmax による分類でも $p = 0.046$ と有意な一致を認めたが、左室比による分類の方が一致の有意性が高い傾向があった (Table 4)。

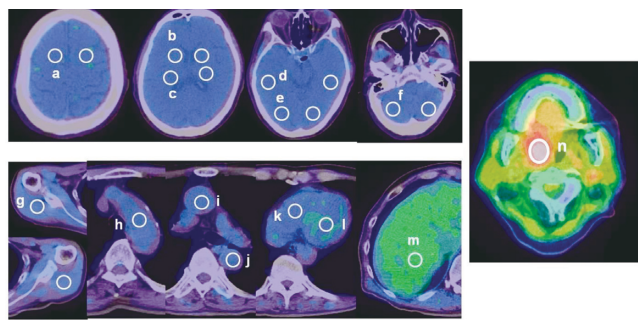


Fig. 1. Setting of region of interest (ROI) on reference organs and tumor. Equal sizes of ROIs of 15 mm in diameter were set on PET/CT images: bilateral frontal lobe (a), basal ganglia (b), thalamus (c), temporal lobe (d), occipital lobe (e), cerebellar hemisphere (f), bilateral muscles (g), aortic arch (h), ascending aorta (i), descending aorta (j), right ventricle (k), left ventricle (l), liver (m) and tumor (n).

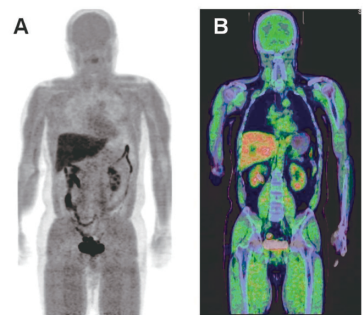


Fig. 2. Maximum intensity projection image (A) and PET/CT fused image (B) of a healthy volunteer. ¹⁸F-FMISO images showed relatively uniform distribution in brain, muscle and heart. Note physiological excretion via hepatobiliary and urinary systems.

Table 1. Patient Characteristics

Case No.	Sex	Age (years)	Disease	WHO(grade)/ Stage(TNM)	tumor-to-blood ratio	tumor-to-LV ratio	SUVmax of tumor
1	F	21	oligodendroglioma	II	1.26	1.03	2.23
2	M	47	anaplastic oligodendroglioma	III	2.79	2.19	3.14
3	M	75	Primary CNS lymphoma	–	0.92	0.83	1.50
4	M	55	oligodendroglioma	II	1.18	0.94	1.84
5	M	47	anaplastic astrocytoma	III	1.21	0.90	1.72
6	F	50	glioblastoma	IV	2.73	2.38	4.54
7	M	79	glioblastoma	IV	1.70	1.44	2.41
8	F	48	meningioma	I	1.36	1.06	2.16
9	M	65	glioblastoma	IV	1.91	1.40	2.68
10	F	48	glioblastoma	IV	1.73	1.61	2.30
11	F	61	glioblastoma	IV	2.10	1.70	2.63
12	M	67	hypopharynx cancer (SCC)	IV(cT3N3M0)	2.57	1.86	3.85
13	F	61	mesopharynx cancer (SCC)	IV(cT4bN2cM0)	1.43	1.34	1.81
14	M	62	hypopharynx cancer (SCC)	IV (cT3N3M0)	1.08	0.92	1.47
15	M	61	mesopharynx cancer (SCC)	IVa (cT4aN2cM0)	2.50	2.23	3.74
16	M	69	mesopharynx cancer (SCC)	IVa (cT3N2cM0)	1.92	1.53	2.42
17	F	62	paranasal sinus cancer (SCC)	IV (cT4N0M0)	1.44	1.29	1.76
18	M	61	mesopharynx cancer (SCC)	IVa (cT2N2bM0)	1.26	0.95	1.29
19	M	69	mesopharynx cancer (SCC)	II (cT2N0M0)	1.46	1.32	1.97
20	M	67	hypopharynx cancer (SCC)	IV (cT3N3M0)	1.86	1.69	3.11
Average± SD					1.72±0.57	1.43±0.47	2.43 ±0.87

Abbreviations: SCC; squamous cell carcinoma, SUVmax; maximum standardized uptake value, LV; left ventricle, SD; standard deviation, CNS; central nerve system

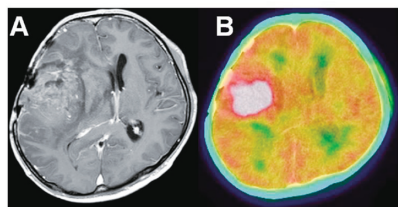


Fig. 3. Contrast-enhanced T1-weighted MRI (A), ¹⁸F-FMISO PET/CT (B) images in a case No.2 with anaplastic oligodendroglioma in the right temporal lobe. Tumor-to-blood count ratio, tumor-to-LV count ratio, and SUVmax were 2.79, 2.19, and 3.14 respectively.

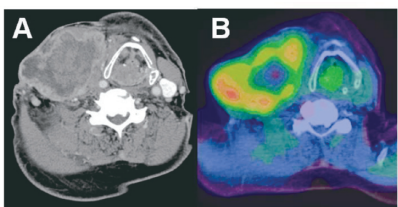


Fig. 4. Contrast-enhanced CT (A), ¹⁸F-FMISO PET/CT (B) images in a case No.12 with hypopharyngeal carcinoma and lymph node metastasis in the right neck. Tumor-to-blood count ratio, tumor-to-LV count ratio, and SUVmax were 2.57, 1.86, and 3.85 respectively.

Table 2. Organ-to-blood count ratios in reference areas

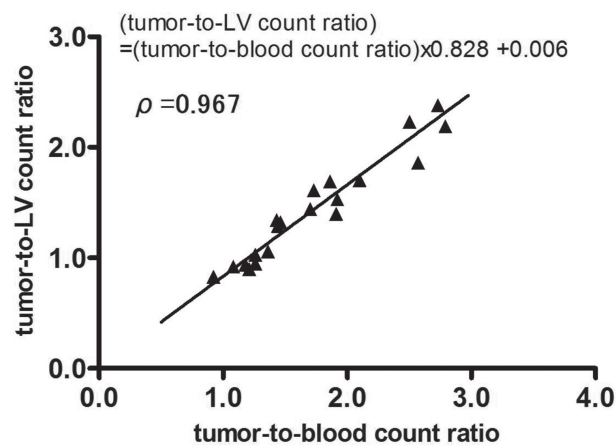
	Brain	Asc Ao	Ao arch	Des Ao	LV	RV	Muscle	Liver
Mean	1.06	1.06	1.09	1.02	1.19	1.21	0.97	2.03
SD	0.15	0.11	0.11	0.12	0.11	0.26	0.09	0.27
CV (%)	14.0	10.5	10.5	11.9	8.9	11.1	9.6	13.1

Abbreviations: CV; coefficient of variation, Asc Ao; ascending aorta, Ao arch; aortic arch, Des A; descending aorta, LV; left ventricle, RV; right ventricle

Table 3. Spearman's rank correlation coefficients (ρ) between tumor-to-blood ratios and tumor-to-reference ratios or SUVmax

tumor-to-LV ratio	0.967*
tumor-to-muscle ratio	0.933*
tumor-to-brain ratio	0.872*
tumor-to-AscAo ratio	0.956*
tumor-to-Ao Arch ratio	0.949*
tumor-to-DscAo ratio	0.926*
tumor-to-RV ratio	0.950*
tumor-to-Liver ratio	0.919*
SUVmax	0.909*

*a significance of correlation ($p < 0.001$)

**Fig. 5.** Correlation between tumor-to-blood count ratios and tumor-to-LV count ratios. Among tumor to reference organ count ratios, tumor-to-LV count ratio showed the highest correlation coefficient ($\rho = 0.967$, $p < 0.001$).**Table 4.** Linear regression analyses between tumor-to-blood count ratio and tumor-reference area count ratio

	slope	intercept	hypoxic threshold	p value
tumor-to-LV ratio	0.828	0.006	1.00	0.009*
tumor-to-muscle ratio	0.995	0.041	1.24	0.088
tumor-to-brain ratio	0.954	-0.001	1.14	0.155
tumor-to-AscAo ratio	0.876	0.104	1.16	0.404
tumor-to-Ao Arch ratio	0.903	0.027	1.11	0.088
tumor-to-DscAo ratio	0.937	0.066	1.19	0.088
tumor-to-RV ratio	0.795	0.102	1.06	0.018*
tumor-to-Liver ratio	0.540	-0.078	0.57	0.284
SUVmax	1.532	-0.208	1.63	0.046*

* a significace of correspondence by $p < 0.05$ with Fisher's exact test

考 察

本研究において、FMISO PET/CT画像による定量指標に関して、静脈血に代用可能な参照部位として左室が最も妥当であることを明らかにした。この方法は採血が不要なので簡便かつ画像のみで可能な定量法である。

今回の結果から、左室対血液比の値の変動係数の低い点や腫瘍対参照部位比と高い相関関係を確認したため、左室が参照部位として最も優れていると推察された。しかし、脳以外の参照でも0.9を超えるという高い相関関係を得られたので、他の参照部位も十分に利用できる可能性がある。腫瘍対血液比1.2による分類と腫瘍対参照部位比による低酸素閾値による分類の一致を検討したところ、腫瘍対左室比 $p=0.009$ 、腫瘍対右室比 $p=0.018$ 、SUVmax $p=0.046$ のみで有意な一致が認められた。組織対血液比と腫瘍対参照部位比との強い相関関係、両者の低酸素閾値による分類群の有意な一致性の結果から、参照部位として左室の優位性が強く示唆されていると考えた。しかし、今回の低酸素閾値による分類群一致性の検討にて、腫瘍対血液比の低酸素閾値1.2以上群と1.2未満群の分類において、今回の症例では1.2未満群が20症例中3症例という偏在が認められた。腫瘍対血液比の低酸素閾値による分類によって、左室対血液比と右室対血液比のみで腫瘍対血液比の分類との間に有意な一致を示したのは、閾値未満の症例が極端に少なかったからと推察できる。検討の正確性を向上させるためには低酸素程度の低い腫瘍のデータを追加する必要がある。また、腫瘍対参照部位比の低酸素閾値による分類と腫瘍対血液比分類との一致傾向は、不十分な対象群であったにも関わらず、腫瘍対左室比にて $p=0.009$ 、腫瘍対右室比にて $p=0.018$ と有意となったが、両者ともに心血液プールであるという共通点を持っている。参照部位として血液プールの優位性が推察できる。

Raseyらは、KHT腫瘍（繊維肉腫）のC3H/Kmマウスに $[^3\text{H}]$ FMISO投与して得られたオートラジオグラフィーから、心臓、筋肉、脳の組織対血液比を、それぞれ、 1.53 ± 0.16 、 0.95 ± 0.10 、 1.05 ± 0.11 と報告している¹⁵⁾。さらに、FMISO PETを用いて、ヒトと動物における組織対血液比もほぼ同様の値であることを明らかにした¹¹⁾。今回の我々の結果では、左室、筋肉、脳の組織対血液比は、それぞれ 1.19 ± 0.11 、 0.97 ± 0.09 、 1.05 ± 0.11 で、過去の報告と近い数値となった。我々の手法や定量値の妥当性を示していると考えられる。

Fosterらは、ヒト血漿中でのFMISO代謝物を分析し、血漿中放射能の多くが未変化体のFMISOであることを確認した¹⁶⁾。また、Flockhartらは、FMISO代謝物の割合が全血漿中放射能の10%未満で

あることを明らかにした¹⁷⁾。これらの報告から、血液中の放射能の大部分が未変化のFMISOに由来することが示された。血液中FMISOが安定であるということは、左室の心血液プールが静脈血の代わりに参照部位として有利であるという我々の結果を支持する事実である。

8個所の組織対血液比を比較すると、左室が最も血液と相関の高い部位であることが推察できた。我々の結果では、右室や大動脈（上行大動脈、大動脈弓、下行大動脈）の変動係数は左室より高値を示した。同じ心血液プールを示す部位であるにも関わらず変動が大きくなった理由の一つとして、右室や大動脈に比べて、左室の容積が大きいこと、部分容積効果の影響を受けにくいことと考えられる。

FMISOの定量に関して、血液に代わる参照部位として、これまで筋肉が提唱されている¹⁸⁻²²⁾。Gagelらは、腫瘍内の低酸素分画（酸素分圧）を直接計測するpolarographyにより、低酸素分画と腫瘍対筋肉比との間に良好な相関関係のあることを示し、腫瘍対筋肉比が低酸素定量のために適したパラメーターであるとした¹⁹⁾。また、Kubotaらは、動物実験において健康組織内におけるFMISOの集積変化を報告し、筋肉と血液のFMISO集積変化が類似したパターンであることを示した²⁰⁾。その他にも、筋肉を参照部位としたFMISO集積と治療予後とが相関することが報告されている^{21,22)}。我々の結果では、筋肉対血液比の変動係数が9.6%で、左室対血液比の変動係数8.9%に近い値であった。しかし、腫瘍対血液比との間の相関係数を比較すると、腫瘍対血液比との相関係数($\rho=0.967$)と比べて、腫瘍対筋肉比との相関係数($\rho=0.933$)は低値を示した。これらの結果から、FMISO集積度の定量に関して、筋肉よりも左室が妥当な参照部位であると推察された。

今回我々は、従来の研究者によるプロトコールを参照して投与2時間後に撮像したが、他の文献では、3～4時間後の撮像を推奨する報告もある²²⁻²⁷⁾。FMISOは脂溶性が高く、血流及び拡散により病変に集積する。高い脂溶性は体内からのクリアランスを遅くする。病変集積がバックグラウンドに対して明瞭となるには時間がかかるため、遅い時間ほど描出が良くなる。しかし、検査のために長時間拘束することは、患者負担が大きいので、2時間程度が妥当と考えた。また、長い時間経過後の画像を得るためには、投与放射エネルギーを増やす必要が生じる。Eschmannらは4時間後の集積度の方が2時間後の集積度よりも良い予測指標になると強調している²⁷⁾。FMISO画像や定量性に関して、投与後2時間と3または4時間との間の比較研究が今後必要である。

最近の高性能PET/CT装置では、少ない投与放射能での撮像が可能となってきた。早い時間で

コントラストの高い画像が得られる新たな低酸素イメージング製剤も開発されつつある。

本研究での脳腫瘍症例では、膠芽腫全例にて腫瘍対血液比1.7以上と高値であった。我々の結果を基に脳腫瘍 WHO 分類の腫瘍対血液比との関連を検討したところ、悪性度が高いとされる WHO-III, IVはI, IIと比べて、腫瘍対血液比が高値であった。悪性度との関連性が明らかであった²⁸⁾。症例3の中脳神経原発悪性リンパ腫では、腫瘍対血液比が0.92と低酸素域値の1.2より低値を示した。通常は、悪性度の高い腫瘍ほど壊死を伴う所見が多く、腫瘍対血液比も高い傾向が見られた。中脳神経系原発悪性リンパ腫は、通常、均一な組織像を示し、壊死を伴わない点で低酸素領域が乏しい結果に納得できる。また、頭頸部癌のほとんどは扁平上皮癌であり、中心性壊死を伴う所見から、FMISO 集積が高度な低酸素状態であることに矛盾しない。久慈らはFMISO PET/CTによる腫瘍低酸素領域の集積度(SUVmax)と放射線治療や化学療法に対する治療反応性と関連性を報告している²⁸⁾。治療前のFMISO SUVmaxが高値を示す腫瘍ほど、治療による早期腫瘍縮小率が低いことを示した。低酸素状態の定量値は、治療早期反応性を含めた予後評価に利用できる可能性がある²⁸⁾。

本研究には、いくつか不十分な点が挙げられる。まず、研究対象の患者数が少なく、疾患が脳腫瘍と頭頸部癌に限定されてしまった点である。また、腫瘍対血液比で低酸素域値1.2未満の症例数が3例のみと対象例に偏在が見られた点が挙げられる。今後は、さらに広範囲の固形腫瘍について検討が必要と考える。

結 論

今回の研究において、FMISO PET/CTでの腫瘍対左室比と腫瘍対血液比との間には高い相関関係が確認された。腫瘍対左室比は、腫瘍のFMISO SUVmaxと比較して、腫瘍対血液比との相関関係が良好であった。腫瘍低酸素の定量評価に関して、左室内腔参照法は、静脈血中FMISO濃度参照法に代わる最良の方法になり得ることを示した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究の御指導を賜りました埼玉医科大学国際医療センター核医学科松田博史客員教授、久慈一英准教授、脳脊髄腫瘍科西川 亮教授、三島一彦教授、頭頸部腫瘍科菅澤 正教授に深謝いたします。PET製剤合成に御協力を頂いた国際医療センター薬剤部 福原純一郎先生、その他多大な御協力を頂いた埼玉医科大学国際医療センター中央放射線部核医学部門の皆様へ心より感謝致します。

引用文献

- 1) Gilles M, Rudi D, Christel Van de Wiele. Molecular imaging of hypoxia with radiolabelled agents. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1674-86.
- 2) Laking G, Price P. Radionuclide imaging of perfusion and hypoxia. *Eur J Med Mol Imaging* 2010;37(Suppl 1):20-9.
- 3) Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-6.
- 4) Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004;9:10-7.
- 5) Rajendran JG, Wilson DC, Conrad EU, Peterson LM, Bruckner JD, Rasey JS, et al. [¹⁸F]fluoromisonidazole and [¹⁸F]FDG PET imaging in soft tissue sarcomas: correlation of hypoxia, metabolism and VEGF expression. *Eur J Med Mol Imaging* 2003;30:695-704.
- 6) Stone HB, Brown JM, Phillips TL, Sutherland RM. Oxygen in human and tumors: correlations between methods of measurements and response to therapy. *Radiat Res* 1993;136:422-34.
- 7) Chapman JD. Hypoxic sensitizers-implications for radiation therapy. *N Engl J Med* 1979;301:1429-32.
- 8) Grirson JR, Link JM, Mathis CA, Rasey JS, Krohn KA. A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole. *J Nucl Med* 1989;30:343-50.
- 9) Tang G, Wang M, Tang X, Gan M, Luo L. Fully automated one-pot synthesis of [¹⁸F]fluoromisonidazole. *Nucl Med Biol* 2005;32:553-8.
- 10) Lee ST, Scott AM. Hypoxia positron emission tomography imaging with ¹⁸F-Fluoromisonidazole. *Semin Nucl Med* 2007;37:451-61.
- 11) Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, Grierson JR, Lewellen TK, Graham MM, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [¹⁸F]fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:199-212.
- 12) Rasey JS, Koh WJ, Evans ML, Peterson LM, Lewellen TK, Graham MM, et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [¹⁸F]fluoromisonidazole: A pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996;36:417-28.
- 13) Rajendran JG, Krohn KA. Imaging hypoxia and angiogenesis in tumors. *Radiol Clin N Am* 2005;43:169-87.
- 14) Koh WJ, Bergman KS, Rasey JS, Peterson LM, et al. Evaluation of oxygenation status during fractionated radiotherapy in human nonsmall cell lung

- cancers using [F-18]Fluoromisonidazole positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:391-8.
- 15) Rasey JS, Koh WJ, Grierson JR, Grunbaum Z, Krohn KA. Radiolabelled fluoromisonidazole as an imaging agent for tumor hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:985-91.
- 16) Foster JL, Flockhart IR, Dische S, Gray A, Lenox-smith I, Smithen CE. Serum concentration measurements in man of the radiosensitizer Ro-07-0582: some preliminary results. *Br J Cancer* 1975;31:679-83.
- 17) Flockhart IR, Malocolm SL, Marten TR, Parkins CS, Ruane RJ, Troup D. Some aspects of the metabolism of misonidazole. *Br J Cancer Suppl* 1978;264-7.
- 18) Yeh SH, Liu RS, Wu LC, Yang DJ, Yen SH, Chang CW, et al. Fluorine-18 fluoromisonidazole tumour to muscle retention ratio for the detection of hypoxia in nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1378-83.
- 19) Gagel B, Piroth M, Pinkawa M, Reinartz P, Zimny M, Kaiser HJ, et al. pO polarography, contrast enhanced color duplex sonography (CDS), [¹⁸F] fluoromisonidazole and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography: validated methods for the evaluation of therapy-relevant tumor oxygenation or only bricks in the puzzle of tumor hypoxia? *BMC cancer* 2007;7:113.
- 20) Kubota K, Tada M, Yamada S, Hori K, Saito S, Iwata R, et al. Comparison of distribution of fluorine-18 fluoromisonidazole, deoxyglucose and methionine in tumour tissue. *Eur J Nucl Med* 1999;26:750-7.
- 21) Kikuchi M, Yamane T, Shinohara S, Fujiwara K, Hori S, Tona Y, et al. 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography before treatment is a predictor of radiotherapy outcome and survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Nucl Med* 2011;25:625-33.
- 22) Yamane T, Kikuchi M, Shinohara S, Senda M. Reduction of [¹⁸F]fluoromisonidazole uptake after neoadjuvant chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Mol imaging Biol* 2010;13:227-31.
- 23) Padhani A. PET imaging of tumour hypoxia. *Cancer Imaging* 2007;7(1):1.
- 24) Chitneni SK, Palmer GM, Zalutsky MR, Dewhirst MW. Molecular imaging of hypoxia. *J Nucl Med* 2011;52:165-8.
- 25) Dunphy MPS, Lewis JS. Radiopharmaceuticals in preclinical and development for monitoring of therapy with PET. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):106-21.
- 26) Spence AX, Muzi M, Swanson KR, O'Sullivan F, Rockhill JK, Rajendran JG, et al. Regional hypoxia in glioblastoma multiforme quantified with [¹⁸F]fluoromisonidazole positron emission tomography before radiotherapy: correlation with time to progression and survival. *Clin Cancer Res* 2008;14:2623-30.
- 27) Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, Dittmann H, Welz S, Reischl G, et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with ¹⁸F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J Nucl Med* 2005;46:253-60.
- 28) 久慈一英, 島野靖正, 今林悦子, 松田博史. PET/CTによる低酸素イメージング. *臨床放射線*. 2011;56(10):1177-86.