

学位論文題名

ダイナミック PET を用いた正常前立腺における
[¹¹C] acetate の生理的な集積の検討

学位論文内容の要旨

【緒言】

[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)を用いた Positron emission tomography (PET)は様々な悪性腫瘍の評価に対して高い有用性が報告されている。しかしながら FDG は尿中に排泄され、膀胱内に強い生理的な集積を引き起こすため、FDG-PET は骨盤内病変の評価には適していない。一方、[¹¹C]acetate は心筋の酸素代謝を評価し得る PET トレーサーとして広く知られており、また腫瘍学においても、腫瘍細胞の増殖能を評価し得る PET トレーサーであることが報告されている。さらに [¹¹C]acetate は尿中に排泄されないことから、FDG-PET にて評価が困難とされる骨盤内腫瘍の診断に対する適応が期待されており、特に前立腺癌診断において臨床的有用性が報告され始めている。しかしながら腎臓や膵臓への [¹¹C]acetate の生理的な集積については検討されているが、正常前立腺における [¹¹C]acetate の生理的な集積については十分に解明されていない。[¹¹C]acetate PET を前立腺癌診断に応用する前に、前立腺における [¹¹C]acetate の生理的な集積について検討すべきであると思われる。この研究の目的はダイナミック PET を用いて正常前立腺における [¹¹C]acetate の生理的な集積を検討することである。

【対象と方法】

対象は健常ボランティア 19 名 (平均年齢 47 歳 (24~74 歳)) と前立腺癌患者 4 名である。血清前立腺特異抗原値を PET 検査前に測定し、健常ボランティア全例において正常値であることを確認した。前立腺癌患者 4 名中 3 名は前立腺生検にて確定診断を得た。他の 1 名は理学所見や各種画像検査等の臨床所見により前立腺癌と診断した。4 時間以上の絶食の後、シーメンス社製 ECAT Exact 47 を用いて [¹¹C]acetate PET を施行した。[¹¹C]acetate は 555MBq を静注し、その直後より 20 分間の骨盤部のダイナミック PET を施行した。[¹¹C]acetate の前立腺への集積を評価するためにトレーサー投与後 16~20 分の画像を用い体表面積にて補正した Standardized uptake value (SUV_{BSA})を算出した。また前立腺における [¹¹C]acetate のクリアランスを評価するために投与後 6~10 分の画像にて得られた SUV_{BSA} と 16~20 分にて得られた SUV_{BSA} の比(E/L 比)を算出した。1 名を除く正常ボランティアにおいて解剖学的情報を得るため骨盤部の磁気共鳴画像検査(MRI)を施行し、前立腺全体及び内腺の体積を算出した。健常ボランティアは年齢によって 50 歳未満と 50 歳以上の 2 群に分類した。すべての結果は平均±標準偏差にて表記した。統計学的処理には Mann-Whitney's test を用い、p<0.05 を有意とした。

【結果】

[¹¹C]acetate PET の画像において正常前立腺は周囲臓器と比較し強い集積として描出された。正常前立腺の SUV_{BSA}(0.073±0.020)は周囲臓器である直腸(0.043±0.001)や骨髄(0.038±0.008)と比し有意に高値であった(p<0.0001)。50 歳未満のボランティアにおける正常前立腺の SUV_{BSA}(0.082±

0.016)は50歳以上の $SUV_{BSA}(0.063 \pm 0.021)$ より有意に高値であり年齢による差を認めた($p < 0.05$)。一方、MRIより算出した前立腺全体と内腺の体積には両群間において明らかな差を認めなかった(前立腺全体: $19.3 \pm 4.9 \text{ cm}^3$ [50歳未満] vs $17.9 \pm 3.6 \text{ cm}^3$ [50歳以上], n.s., 内腺: $7.0 \pm 2.5 \text{ cm}^3$ [50歳未満] vs $7.3 \pm 2.4 \text{ cm}^3$ [50歳以上], n.s.)。

前立腺癌患者の4名中3名には骨シンチグラフィにて指摘された多発性骨転移を認めた。その他、4名中1例において骨盤CTにて検出されたリンパ節転移を認めた。血清前立腺特異抗原値は4例全例において高値であった。正常前立腺と前立腺癌との比較において、50歳以上の正常ボランティア群と前立腺癌患者の $SUV_{BSA}(0.045 \pm 0.013)$ の間には明らかな有意差を認めなかった。さらにE/L比も正常ボランティアと前立腺癌患者において明らかな差を認めなかった(0.99 ± 0.08 vs 1.06 ± 0.12 ; n.s.)。

【考案】

今回の検討により正常前立腺には年齢に関連した ^{11}C acetateの集積を認めることが判明した。この検討の結果においてMRIより得られた前立腺全体および内腺の体積は年齢に依存した増大を示さなかったが、一般的に前立腺は年齢に関連して組織学的に変化することが知られており、 ^{11}C acetate PETは形態学的な画像検査よりも正常前立腺における年齢の影響を評価しうる可能性があると思われた。

現在まで正常前立腺における酢酸の代謝は十分に解明されていないが、ラットを用いた研究にて、 ^{14}C acetateは前立腺においてフリーもしくはエステル化コレステロールに合成されることが報告されている。従って前立腺における脂質合成経路が、前立腺において ^{11}C acetateが長時間保持される原因となっていると推定される。

Shreveらは正常腎と比較し腎細胞癌において ^{11}C acetateはクリアランスされずに保持されることを報告し、トレーサー投与後10分以上のフレームにおいて正常臓器と悪性腫瘍との鑑別が可能であったと結論した。Yehらも ^{11}C acetateが正常咽頭において短時間にクリアランスされるのに対し、咽頭癌ではクリアランスが著明に遅延することを示し、正常咽頭と咽頭癌の ^{11}C acetateのクリアランスの明らかな違いにて正常咽頭と悪性腫瘍の鑑別が可能であったと報告した。これら2種類の悪性腫瘍において10分を超えて ^{11}C acetateが保持されることが悪性腫瘍の特徴とされた。しかしながら、今回の検討において前立腺の生理的な集積と前立腺癌の間には SUV_{BSA} にて明らかなオーバーラップを認め、さらにE/L比においても明らかな差を認めなかったことから、 ^{11}C acetate PETにおいて正常前立腺と前立腺癌との鑑別は困難であり、前立腺癌の評価には正常集積を念頭に置き慎重に行われるべきであると思われた。

【結語】

本検討によって正常前立腺には年齢に関連した ^{11}C acetateの生理的な集積があることが示された。 SUV_{BSA} やE/L比による前立腺の生理的な集積と前立腺癌の鑑別は困難であり、 ^{11}C acetate PETにおける前立腺癌の評価は慎重に行われるべきであると思われた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博
副 査 教 授 小 柳 知 彦
副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

ダイナミック PET を用いた正常前立腺における 〔¹¹C〕 acetate の生理的な集積の検討

[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose を用いた Positron emission tomography (PET)は膀胱内に強い生理的な集積を引き起こすため、骨盤内病変の評価には適していない。一方、[¹¹C]acetate は尿中に排泄されないことから、骨盤内腫瘍の診断、特に前立腺癌診断において臨床的有用性が期待されている。しかし正常前立腺における [¹¹C]acetate の集積については解明されていない。本研究ではダイナミック PET を用いて正常前立腺における [¹¹C]acetate の生理的な集積を検討した。対象は健常ボランティア 19名と前立腺癌患者 4名とした。血清前立腺特異抗原値を PET 検査前に測定し、健常ボランティア全例において正常値であることを確認した。[¹¹C]acetate を 555MBq 静注し、その直後より 20 分間の骨盤部のダイナミック PET を施行した。前立腺への集積を評価するために投与後 16~20 分の画像より体表面積で補正した Standardized uptake value (SUV_{BSA})を算出した。また前立腺におけるクリアランスの評価に投与後 6~10 分と 16~20 分の SUV_{BSA} の比(E/L 比)を算出した。1名を除く正常ボランティアに解剖学的情報を得るため骨盤部の磁気共鳴画像検査(MRI)を施行し、前立腺の体積を算出した。統計学的処理には Mann-Whitney's test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。その結果、[¹¹C]acetate PET の画像において正常前立腺は周囲臓器と比較し強い集積として描出された。正常前立腺の SUV_{BSA}(0.073 ± 0.020)は周囲臓器である直腸(0.043 ± 0.001)や骨髄(0.038 ± 0.008)と比し有意に高値であった($p < 0.0001$)。また 50 歳未満のボランティアにおける正常前立腺の SUV_{BSA}(0.082 ± 0.016)は 50 歳以上の SUV_{BSA}(0.063 ± 0.021)より有意に高値であった($p < 0.05$)。一方、MRI より算出した前立腺の体積には両群間において明らかな差を認めなかった

($19.3 \pm 4.9 \text{ cm}^3$ [50歳未満] vs $17.9 \pm 3.6 \text{ cm}^3$ [50歳以上], n.s.)。以上の結果より正常前立腺には年齢に関連した ^{11}C acetateの集積を認めることが判明した。さらに、 ^{11}C acetate PETは形態学的な画像検査よりも正常前立腺における年齢の影響を評価しうる可能性があると思われた。また正常前立腺と前立腺癌との比較において、50歳以上の正常ボランティア群と前立腺癌患者の SUV_{BSA} (0.045 ± 0.013)の間には明らかな有意差を認めず、さらにE/L比も正常ボランティアと前立腺癌患者において明らかな差を認めなかった(0.99 ± 0.08 vs 1.06 ± 0.12 ; n.s.)。従って ^{11}C acetate PETによる正常前立腺と前立腺癌の鑑別は困難であると推察された。

口頭発表に際し、副査である小柳教授より、 ^{11}C acetateの前立腺における生理的な集積について基礎的な検討を行った有意義な研究であるとのコメントの後、前立腺の集積が年齢によって低下する原因や、 ^{11}C acetate-PETの前立腺癌診断において今後期待される役割についての質問があった。次に、副査の玉木教授より、 ^{11}C acetateの前立腺における集積機序について、また算出したパラメーターが集積を評価する指標として妥当かどうかについて質問があった。さらに前立腺癌の転移巣を指摘できたかどうかについて質問があった。その後、主査の浅香教授より、 ^{11}C acetateの全身分布について、また前立腺癌における ^{11}C acetateの集積機序について、さらに他の癌における ^{11}C acetateの集積について質問があった。申請者はいずれの質問に対しても自己の経験および文献的考察を加えながら概ね妥当な回答を行った。

この論文は、正常前立腺における ^{11}C acetateの生理的な集積について、はじめて科学的に報告したという点で高く評価され、今後は前立腺肥大症における ^{11}C acetateの集積やwhole bodyの検討を行うことにより、 ^{11}C acetate PETを用いたより正確な前立腺癌診断に結びつくことが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。