

# [<sup>18</sup>F]FRP-170 PET 画像を用いた膠芽腫における究極低酸素領域の同定 — [<sup>11</sup>C]methionine PET との fusion 画像による解析—

別府高明<sup>1</sup>、佐々木敏秋<sup>2</sup>、寺崎一典<sup>2</sup>、佐藤雄一<sup>1</sup>、小笠原邦昭<sup>1</sup>、世良耕一郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学脳神経外科学講座  
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

<sup>2</sup>岩手医科大学サイクロトンセンター  
020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

## 1 はじめに

悪性神経膠腫は治療法が進歩した今尚、予後不良な脳腫瘍である。とくに膠芽腫は悪性神経膠腫の中で大きな頻度をしめる。膠芽腫をふくめ全ての悪性腫瘍には低酸素環境が存在し、悪性腫瘍は低酸素を利用して、血管新生、遺伝子不安定性、治療抵抗性などを自ら引き起こしている。よって、膠芽腫における低酸素環境の程度を画像により可視化することは臨床的に有用である。Positron emission tomography (PET)の低酸素トレーサとして [<sup>18</sup>F]fluorromisonidasole (FMISO)が汎用されているが、当施設では FMISO と同じ 2-nitroimidazole 系のトレーサである 1-(2-[<sup>18</sup>F]fluoro-1-[hydrxymethyl]ehoxy)methyl-2 -nitroimidazole (FRP-170)を用いて、膠芽腫内の低酸素領域を PET 画像上で可視化し臨床応用している。一方、増殖能は悪性腫瘍の細胞特性の指標として重要であるが、増殖能と低酸素の関係を PET 上で明らかにした報告はない。本研究は、低酸素と増殖能の関係を低酸素トレーサ FRP-170 と増殖能の指標としてアミノ酸トレーサ [<sup>11</sup>C]methionine (MET)を用いた PET 画像で明らかにし、とくに、増殖能が低い高度（究極）の低酸素領域を示す FRP-170 PET 上の pixel を検出可能とする閾値を明らかにすることを目的とした。

## 2 方法

### 2.1 FRP170 PET、MET PET の撮像

対象は治療前の膠芽腫症例 5 例。腫瘍摘出術前 2 週間以内に FRP-170 PET と MET PET を撮像した。FRP-170 PET と MET PET の間隔は 1 週間以内とした。FRP-170 の合成は Ishikawa ら<sup>1</sup>の方法に準じて実施し、放射化学的純度は 95%以上を保持していた。患者の末梢血管から FRP-170 を 370 MBq 静注し、60 分後に PET/CT 装置 (SET3000 GCT/M; Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いて PET 画像を撮像した。PET カラーマップ上で、直径 6mm 以上の関心領域(region of interest, ROI)を高集積と反対側大脳皮髄境界に設置し、それぞれの ROI 内における standardized uptake value (SUV)値の最低値(SUVmin)、最高値(SUVmax)、平均値 (SUVmean) をそれぞれ自動的に算出した。さらに、腫瘍内 ROI における SUVmean と反対側大脳

ROIにおける SUVmean の比 (T/N 比) を算出した。

MET は、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$  を用いた solid-phase  $[^{11}\text{C}]\text{methylation}$  法で合成された<sup>2)</sup>。トレーサの純度は 99%以上であることを確認した。325-398 MBq (mean, 6.8 MBq/kg) のトレーサを静注し、30 分後に MET PET を撮像した。FRP-170 同様、カラーマップ上で直径 6mm の ROI を高集積部と反対側皮髄境界に設置し、各 ROI 内の SUVmin、SUVmax、SUVmean をそれぞれ自動的に算出した。

## 2.2 フュージョン画像の作成と評価

まず、MET PET 上で正常側の SUVmean  $\times 1.6$  を暫定的な閾値として pixel を描出した。この閾値は MET PET においてグリオーマとその他の疾患を鑑別しうる閾値が概ね SUVmean の 1.5 から 1.6 倍という過去の報告に基づいて設定した<sup>3,4)</sup>。各症例において、上記に基づいて抽出された MET 集積 pixel に、以下の手順で FRP-170 PET からの抽出 pixel を重ね合わせた。重ね合わせは、多目的医療画像解析ソフト (Analyze version 11.0, AnalyzeDirect Overland Park, KS) を用いて自動的に実施された。FRP-170 PET の pixel 抽出は腫瘍 SUVmin / 正常脳 SUVmean (SUVmin T/N) から腫瘍 SUVmax / 正常 SUVmean (SUVmax T/N) までの間で、T/N 比を 0.1 か 0.05 ずつ変化させた閾値よりも高集積の全 pixel を抽出し、それぞれの閾値で抽出した pixel を先の MET PET から抽出した pixel と重ね合わせた。MET 高集積部とオーバーラップしない FRP-170 の T/N 比を、高増殖能を含有しない高度低酸素領域を検出しうる FRP-170 の閾値とした。

## 3 結果

5 例全例でフュージョン画像の作成を行い得た。全例において、SUVmean T/N で抽出した FRP-170 の集積 pixel は MET の抽出 pixel とオーバーラップした (図 1)。

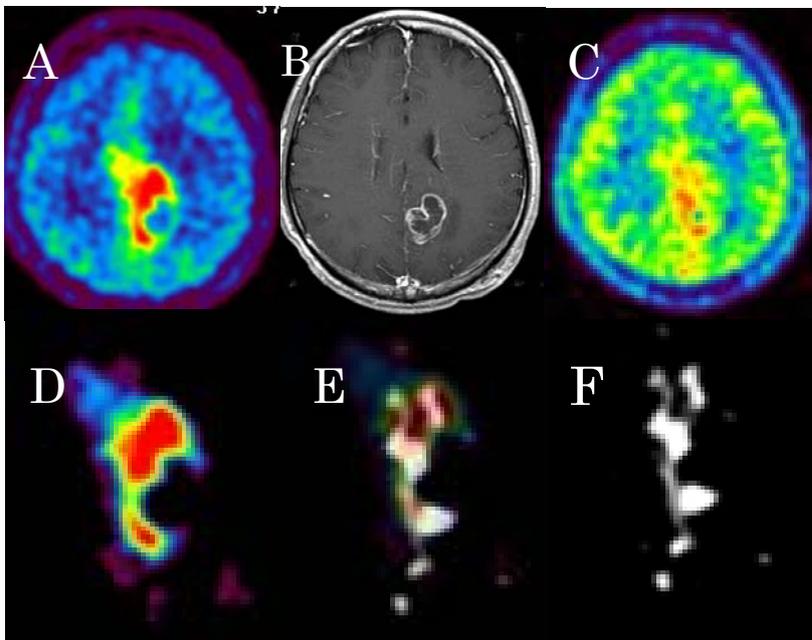


図 1 Demonstrations of each imaging in Case 1. A, MET PET; B, MRI with contrast medium; C, FRP-170 PET; D, extracted pixels showing T/N more than 1.6 on MET PET; E, a fusion imaging combined MET (D) and FRP-170 (F); F, extracted pixels of FRP-170 more than T/N at SUVmean.

FRP-170 PETにおいて、T/N比を0.1か0.05ずつ上昇させてSUVmaxT/Nに近づけてゆくと pixelは徐々に減少し、全症例においてMET PET上で高増殖を示唆する赤色に表示された高集積部とオーバーラップしないFRP-170集積領域を抽出できた(図2)。その際の、FRP-170のT/N比は、概ねSUVmaxにおけるT/N比×0.9前後であった(表1)。

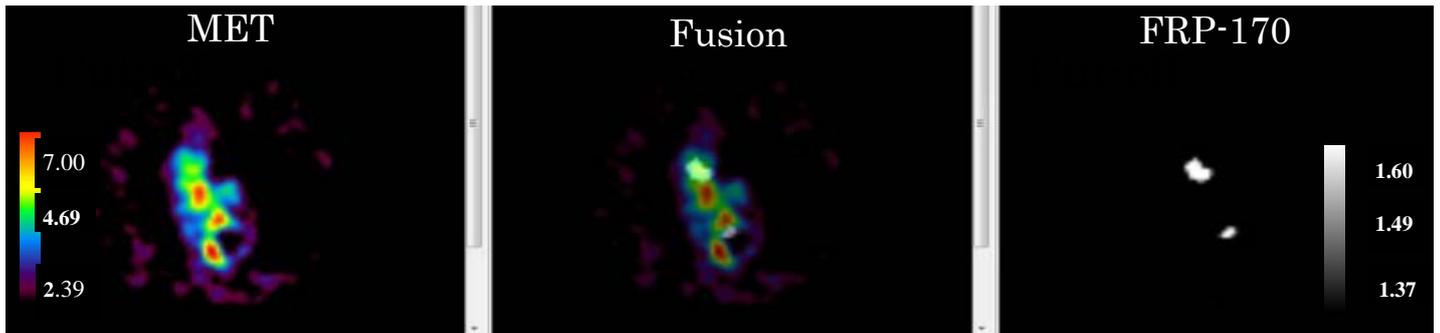


図2 Fusion imaging of Case 1 (different slice from Fig. 1). Left, extracted pixels showing T/N more than 1.6 on MET PET; middle, fusion imaging combined MET with FRP. Extracted pixels of FRP-170 (white) with cut-off of T/N more than 2.35 did not overlap “red-colored hot spot” where MET highly accumulates.

表1 FRP-170 PETにおけるSUVmin SUVmaxとMET高集積とオーバーラップしない時のカットオフ値

No	FRP-170		オーバーラップしないFRP-170 閾値	
	SUVmin (T/N)	SUVmax (T/N)	SUV (T/N)	Ratio to SUVmax T/N
1	1665 (2.26)	1818 (2.47)	1731 (2.35)	0.95
2	1046 (1.45)	1630 (2.26)	1514 (2.10)	0.92
3	1586 (1.27)	2357 (1.88)	2004 (1.60)	0.85
4	1528 (2.56)	1916 (3.21)	1847 (3.10)	0.96
5	1209 (1.00)	1923 (1.59)	1813 (1.50)	0.94

## 4 考察

悪性腫瘍の低酸素環境は、無秩序な細胞増殖による過度の栄養・酸素の需要が供給を大きく上回るにより起こっている。よって、腫瘍内の増殖と低酸素の程度は、それぞれ低度から高度まで勾配を持ちながら、両者は負の相関を示すと予想できる。すなわち、高度低酸素領域では増殖能は限りなく低く、逆に高度増殖領域では限りなく低い低酸素環境なはずである。しかし、著者らの過去の検討では、FRP-170 PET 上の高集積部は低酸素でありながら高い増殖能が維持されていた<sup>5</sup>。FRP-170 PET が検出できる低酸素の程度はいまだ明らかになっていないが、同じ 2-nitroimidazole 系のトレーサである FMISO はおおよそ 10 mmHg 以下の低酸素域を検出できるとされており<sup>6</sup>、FRP-170 も同等の低酸素域を検出していると推測される。一方、膠芽腫内の低酸素の程度は、軽度低酸素および中等度・高度低酸素はそれぞれ 20~4 mmHg、4~0.75mmHg という説がある<sup>7</sup>。このことから、FRP-170 は高度低酸素域だけでなく中等度さらには軽度の低酸素域も検出しうることとなり、FRP-170 高集積部部位内でも、高増殖能が併存するものと思われる。

現在まで、低酸素トレーサを用いた PET 画像上で高い増殖能を併せ持たない高度の低酸素領域を同定しうる閾値に関する報告はない。今回の検討で、高増殖能を伴わず FRP-170 が高集積する領域を検出できるカットオフ値は、SUVmax×0.9 前後という非常に高度に FRP-170 が集積している箇所限定されることがわかった。逆に言えば、SUVmax×0.9 以下の領域は、多分に増殖能と共存できることになる。SUVmax×0.9 以上の領域が実際にどの程度の酸素分圧を示すのかは明らかでなく今後の課題である。

## 文献

1. Ishikawa Y, Iwata R, Furumoto S, Takai Y. Automated preparation of hypoxic cell marker [<sup>18</sup>F]FRP-170 by on-column hydrolysis. *Appl Radiat Isot* 2005;62:705-710.
2. Pascali C BA, Iwata R, Decise D, Crippa F, Bombardieri E. High efficiency preparation of [<sup>11</sup>C]methionine by on-column [<sup>11</sup>C]methylation on C18 Sep-Pak. *J Labelled Comp Radiopharm* 1999;42:715-724.
3. Herholz K, Holzer T, Bauer B, Schroder R, Voges J, Ernestus RI, *et al.* <sup>11</sup>C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998;50:1316-1322.
4. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, *et al.* Diagnostic accuracy of <sup>11</sup>C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med* 2008;49:694-699.
5. Beppu T, Sasaki T, Terasaki K, Saura H, Mitsuura H, Ogasawara K, *et al.* High-uptake areas on positron emission tomography with the hypoxic radiotracer [<sup>18</sup>F]FRP-170 in glioblastomas include regions retaining proliferative activity under hypoxia. *Ann Nucl Med* 2015;29:336-341.
6. Rasey JS, Hofstrand PD, Chin LK, Tewson TJ. Characterization of [<sup>18</sup>F]fluoroetanidazole, a new radiopharmaceutical for detecting tumor hypoxia. *J Nucl Med* 1999;40:1072-1079.
7. Evans SM, Jenkins KW, Jenkins WT, Dilling T, Judy KD, Schrlau A, *et al.* Imaging and analytical methods as applied to the evaluation of vasculature and hypoxia in human brain tumors. *Radiat Res* 2008;170:677-690.