

悪性神経膠腫の診療における NMCC の様々な貢献

別府高明¹、佐藤雄一¹、佐々木敏秋²、寺崎一典²、小笠原邦昭¹

¹岩手医科大学脳神経外科

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²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

岩手医大脳神経外科では、岩手県滝沢市にある Nishina Memorial Cyclotron Center (NMCC) に設置されている positron emission tomography (PET) を、散発的な画像診断目的や大学院生の研究テーマを除外すると 2010 年からグリオーマの診療・研究に重点的に応用している。現在まで行ってきた研究テーマは、グリオーマの一つである膠芽腫における低酸素細胞トレーサ ¹⁸F-FRP-170 (FRP-170) の集積に関する研究とアミノ酸代謝トレーサの中でも古典的であるが信頼性の高い ¹¹C-methionine (Met) の集積に関する研究、さらに両者を融合させた研究の 3 つである。NMCC が長い歴史にピリオドを打つにあたり、これら研究について総括する。

2 PET 撮像方法

PET 撮像と研究利用に関して本学医学部倫理委員会の承認を得た。撮像をする症例は少なくとも Karnofsky performance scale (KPS) 50%以上で、自力あるいは介助によって NMCC への搬送が可能なものとした。NMCC における PET 撮像の同意は文章で得た。岩手医大脳神経外科外来あるいは病棟から、主治医同伴でタクシーを利用し搬送した。公共輸送手段を利用したことから、現在まで搬送中の事故やトラブルはなかった。

NMCC 到着時刻に合わせて事前に各種トレーサは合成された。FRP-170 は Ishikawa ら¹の方法に準じて合成した。Met は Pascali ら²の方法に準じて合成された。簡単な問診のあと、被検者の上肢静脈から FRP-170 は 3 分間、Met は約 20 秒でゆっくり静注した。FRP-170 は静注 50-60 分後、Met は静注 20-30 分後に撮像を開始した。PET/CT 装置 (Eminence Sophia SET3000 GCT/M; 島津) を用いて、撮像は FOV 256 mm²、matrix 128 × 128、pixel size 2.0 × 2.0 mm²、slice thickness 2.6 mm の条件で行った。

3 各研究の総括

A 膠芽腫における低酸素細胞トレーサ FRP-170 の集積と酸素電極による酸素分圧実測値の関係

東北大学で新たに開発された低酸素細胞トレーサである FRP-170 を、弘前大学大学院医学研究科・放射線科学講座教授 (当時) 高井良尋先生、東北大学サイクロトンラジオアイソトープセンター教授 (当時) 岩田錬先生のご協力により、2012 年から NMCC で合成し PET 撮像可能となった。当時すでに、悪性神経膠

腫における FRP-170 の集積細胞は、低酸素細胞マーカーhypoxia induced factor-1 (HIF-1) の発現によって低酸素細胞であることが立証されていた³。そこで我々は、酸素電極で集積部酸素分圧実測値を測定し、FRP-170 の信頼性を確認することにした。未治療の膠芽腫 12 例において、術前に FRP-170-PET スキャンを行い、高集積部と低集積部の 2 箇所を腫瘍摘出術中に 3 次的に定位し、同部に酸素電極を刺入して酸素分圧を測定するとともに、同部の腫瘍組織を採取した。結果、FRP-170 の集積定量値と酸素分圧実測値とは逆相関し、高集積部の酸素分圧は、低集積部に比較して有意に低値で概ね 20 mmHg 程度であった。膠芽腫において ¹⁸F-FRP-170 は高い信頼性で低酸素細胞を検出できるトレーサであることが確認された。また集積する低酸素細胞の酸素分圧は、腫瘍細胞内酸素分圧の定義上、mild hypoxia であることが判った⁴。

B 膠芽腫における FRP-170 集積部低酸素組織の増殖能保持

腫瘍内低酸素と腫瘍増殖能は、理論的に相反する関係である。FRP-170-PET 画像で検出される低酸素領域では増殖能が低いのかを検証することを目的とした。未治療の膠芽腫 13 例を対象に、術前に FRP-170-PET を撮像し、術中に高集積部と低集積部の腫瘍組織を定位的に採取、MIB-1 と HIF-1 を免疫染色した。結果、高集積部は低集積部より有意に HIF-1 染色率が低く低酸素細胞であることが確認されたが、MIB-1 陽性率は高集積部と低集積部の間で有意な差異はなかった。FRP-170 は mild hypoxia な細胞に集積することから、壊死に陥ろうとしているような severe な低酸素ではなく、mild な低酸素勾配で、様々な代謝が可能な viable cells である故と推測されたある程度代謝が保持された低酸素細胞であることが推測された。

上の結果を検証するために、同一膠芽腫症例で FRP-170-PET と Met-PET を撮像し、両トレーサの高集積部の部位を観察した。Tumor-to-normal brain ratio (T/N 比) を基にカットオフ値を変化させて高集積部の pixel 抽出を段階的に絞り込んでも、FRP-170 と Met の高集積部はオーバーラップする部分があることから、やはり FRP-170 の高集積部は増殖能を保持していることが支持された⁵。

C 膠芽腫治療薬 bevacizumab (Bev) の治療効果判定に Met-PET を応用

Bev は vascular endothelial growth factor (VEGF) に対するモノクロナル抗体で、悪性腫瘍における血管新生を抑制する。悪性脳腫瘍においては、血管新生抑制に加えて腫瘍によって破綻した血液脳関門を修復させ血管外性浮腫も抑制する。よって、殺細胞効果の有無に関係なく、CT や MRI では造影効果が低下し脳浮腫が顕著に改善することから、従来の MRI 単独による効果判定に限界があるとされる。アミノ酸トレーサである Met を用いた PET 画像が、bevacizumab の治療効果判定に寄与するか明らかにすることを目的に、bevacizumab (Bev) を投与し治療した再発膠芽腫 20 例を対象に、Bev 治療前、治療開始 4 週間後、8 週間後の 3 回、Met-PET を撮像し、tumor-to-normal brain ratio (T/N 比) の変化を観察した。結果として、治療 8 週目の Met-PET の所見は、MRI 単独で評価した場合に発生する false-positive な治療効果判定を補い、true-positive な治療効果の評価できることがわかった⁶。

上述のように、Met-PET は Bev 投与後の膠芽腫において有用であるが、MRI による perfusion imaging による効果判定も有用であるとする報告が散見される。MRI による perfusion imaging の中で、特に arterial spin labeling (ASL) 法は、腫瘍に流入する動脈血に磁場をかけることにより動脈血自体が内因性トレーサとなる。よって、ASL は血液脳関門の状態に影響を受けないというメリットがあり、血液脳関門を修復することにより MRI 所見を修飾してしまう Bev 治療の効果判定に有用と推測された。そこで、bevacizumab (Bev) を投与し治療した再発膠芽腫 24 例において、Bev 治療前、治療開始 4 週間後、8 週間後の 3 time points で Met-PET と ASL を比較した。結果、両者の T/N 比は各 time point および time point 間の変化率において

有意な相関を示した。また、time point においては、8 週目の Met-PET が最も高感度特異度で長期無再発期間を有する症例の予測ができた。ASL は、time point 間の変化率を検討する限りにおいて Met-PET と同等の信頼性で長期無再発期間を示す症例を予測できることが判った（論文投稿中）。

文献

1. Ishikawa Y, Iwata R, Furumoto S, Takai Y: Automated preparation of hypoxic cell marker [¹⁸F]FRP-170 by on-column hydrolysis. *Appl Radiat Isot* 62: 705-710, 2005
2. Pascali C BA, Iwata R, Decise D, Crippa F, Bombardieri E: High efficiency preparation of [¹¹C]methionine by on-column [¹¹C]methylation on C18 Sep-Pak. *J Labelled Comp Radiopharm* 42: 715-724, 1999
3. Shibahara I, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Sonoda Y, Watanabe M, Iwata R, Higano S, Takanami K, Takai Y, Tominaga T: Imaging of hypoxic lesions in patients with gliomas by using positron emission tomography with 1-(2-[¹⁸F] fluoro-1-[hydroxymethyl]ethoxy) methyl-2-nitroimidazole, a new ¹⁸F-labeled 2-nitroimidazole analog. *Journal of neurosurgery* 113: 358-368, 2010
4. Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Fujiwara S, Matsuura H, Ogasawara K, Sera K, Yamada N, Uesugi N, Sugai T, Kudo K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y: Standardized Uptake Value in High Uptake Area on Positron Emission Tomography with [¹⁸F]FRP-170 as a Hypoxic Cell Tracer Correlates with Intratumoral Oxygen Pressure in Glioblastoma. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging* 16: 127-135, 2014
5. Beppu T ST, Sato Y, Terasaki K: High-uptake areas on ¹⁸F-FRP-170 PET image necessarily include proliferating areas in glioblastoma: a superimposed image study combining ¹⁸F-FRP-170 PET with ¹¹C-methionine PET. *Adv Mol Imaging* 7: 1-11, 2017
6. Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Sato Y, Tomabechi M, Kato K, Sasaki M, Ogasawara K: MRI and ¹¹C-methyl-L-methionine PET Differentiate Bevacizumab True Responders After Initiating Therapy for Recurrent Glioblastoma. *Clin Nucl Med* 41: 852-857, 2016

Contributions of the Nishina Memorial Cyclotron Center (NMCC) to the clinical field for malignant brain tumors

T. Beppu¹, Y. Sato¹, T. Sasaki², K. Terasaki² and K. Ogasawra¹

¹Department of Neurosurgery, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

Abstract

We have intensively applied images from positron emission tomography equipped at the Nishina Memorial Cyclotron Center (NMCC) to clinical field and research. Here, we report mainly unique results from them.