

## <sup>18</sup>F-FDG のラット腹水肝癌 AH109A および赤血球への取り込み に対するデキサメサゾン投与の影響

山本研吾<sup>1)</sup>、丸山美理<sup>1)</sup>、夏堀雅宏<sup>1)</sup>、寺崎一典<sup>2)</sup>、畠山 智<sup>3)</sup>  
二ツ川章二<sup>4)</sup>、山口慶一郎<sup>5)</sup>、佐野忠士<sup>1)</sup>、伊藤伸彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>北里大学獣医畜産学部  
034-8628 青森県十和田市東 23 番町 35-1

<sup>2)</sup>岩手医大サイクロトンセンター  
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

<sup>3)</sup>日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトンセンター  
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

<sup>4)</sup>日本アイソトープ協会アイソトープ部  
113-8941 東京都文京区本駒込 2-28-45

<sup>5)</sup> 仙台厚生病院  
980-0873 宮城県仙台市青葉区広瀬町 4 番 15 号

### I. 緒言

現在わが国では、動物の栄養不足、感染症による死亡、そして寄生虫病などが大幅に減少し天寿を全うする動物が多くなった。その結果、「腫瘍」による死が死因の大きな部分を占めるようになってきている[19]。獣医領域においても画像診断として X 線、超音波、X 線 CT、そして MRI 等を用いた診断が一般的となり患者の精密検査が可能となった。しかし、これらの画像診断装置を用いた診断は、例えば腫瘍患者の診断を行う場合において形態情報を得ることが第一の目的であり、腫瘍の機能情報を得る事は出来ない。画像診断では腫瘍の分布や浸潤などの情報しか得ることが出来ないため、画像のみからその腫瘍の良性もしくは悪性の鑑別を行うことは比較的困難である。

そこで近年、<sup>18</sup>F-FDG (2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F] fluoro-D-glucose:FDG) を用いたポジトロン断層撮影法 (positron emission tomography : PET) が腫瘍性疾患に対する画像診断法の一つとして注目を集めている。PET とはポジトロン核種を標識した放射性薬剤を生体内に投与し、非侵襲的に生体内の代謝機能情報を得ることのできる装置であり、ヒト医学領域で臨床および研究のために用いられている最先端の医療機器である。FDG は現在、この PET を用いた臨床診断の 90%以上で用いられている放射性薬剤である。FDG PET はヒト医学領域では保険適用となったこともあり、その臨床利用が増加している[21]。

FDG は、生体内でグルコース (Glu) と同様の経路で取り込まれ、細胞内のヘキソキナーゼ (HK) によって 6-リン酸化されるが、Glu とは異なりそれ以上代謝されないため組織内に留まる[28]。また細胞膜を通しての輸送には細胞内外の Glu 濃度差に基づいた促通拡散である、グルコーストランスポーター(GLUT)が関与し、この GLUT には構造的に異なる複数の種類が存在している [4, 28, 59]。このため FDG は脳、心筋、腫瘍など

の糖代謝の盛んな臓器や組織の糖代謝率に応じて集積が認められる。悪性腫瘍細胞には赤血球膜、脳、腎臓に存在するものと同じタイプの GLUT である GLUT-1 が発現し、腫瘍細胞では GLUT-3 も過剰発現しているため FDG の集積が高くなると言われている[4, 5, 57, 59]。このような集積特性から FDG は腫瘍診断のトレーサーとして一般的に用いられている[9, 51]。

この FDG およびその他ポジトロン製剤を用いた局所集積量の定量評価の指標としては SUV (standardized uptake value) が汎用されている。これは、RI の物理減衰を補正した組織中放射能濃度を、体重あたりの RI 投与量で除したものであり、組織の比重を 1.0 とした場合トレーサーの排泄が無く身体に均等に分布した場合 SUV は 1.0 となる (Eq.1) [20, 51]。

$$SUV = \frac{\text{組織中の放射能 (Bq)}}{\text{組織重量 (g)}} \times \frac{\text{体重 (g)}}{\text{トレーサーの投与量 (Bq)}} \quad \dots \text{Eq.1}$$

生体では、細胞分裂が盛んな組織ほど FDG が多く取り込まれ、SUV が 2.5~3.5 よりも低ければ良性病変、それよりも高い値を示す場合は悪性病変とされている[2]。したがって、SUV は腫瘍の悪性度の指標として臨床の現場で用いられている。しかし、悪性腫瘍発見のためには細胞活性の高い炎症性組織において高率に FDG が取り込まれることによる偽陽性の発生[24, 45, 48, 56]や、胃癌、脳腫瘍、腎癌や前立腺癌のような尿路系腫瘍など生理的に高集積を示す組織での腫瘍で認められる偽陰性の発生[39, 47, 55]を常に念頭におかなければならない。このように、FDG PET も決して万能な検査ではなく、他の検査と同様、長所と短所を持ち合わせた画像診断法の一つであり[32]、FDG PET を用いても腫瘍と炎症とを誤診してしまう危険性を有するため注意が必要であると報告されている[2, 3, 18, 41]。

以上のことから、PET 検査における腫瘍と炎症の鑑別法の確立が強く望まれており、これらの鑑別に関する研究が多数行われている[11, 21, 22, 41, 53]。しかしながら、炎症や腫瘍における FDG 集積特性については解明されつつあるものの、腫瘍と炎症の有用な鑑別法の確立は未だ実現されていない[11, 23, 29, 54]。

これらのことから、内田ら[15, 52]は FDG 集積の測定精度が高く病理組織切片との比較により ROI を正確に設定することができるオートラジオグラフィ (autoradiography:ARG) を用いて、*in vivo* における炎症およびラット腹水肝癌 AH109A を用いて作成した腫瘍組織中の FDG 集積を定性的、定量的に評価した。また、これらの FDG 集積に対するステロイド性抗炎症薬 (デキサメサゾン: Dex) の影響を調べ、腫瘍結節における FDG 集積がデキサメサゾン投与群 (Dex 群) においてコントロール群 (Cont 群) より、有意差は認められないが、低下すると報告した。一方で村上ら[30, 31]は、*in vitro* において AH109A の FDG の集積に対する Dex の影響を調べ、Dex は AH109A の FDG 集積には影響を及ぼさないという事を報告した。したがって、Dex は腫瘍細胞にではなく腫瘍組織中の間質の FDG 取り込みを抑制したため腫瘍組織全体の SUV が低下したと推察される。

そこで本研究は *in vivo* において腫瘍組織ではなく腫瘍細胞 AH109A 単独における FDG 集積に対する Dex の影響と、腫瘍細胞と同じ GLUT-1 が存在する赤血球における FDG 集積に対する Dex の影響について、ガンマカウンタを用いて経時的・定量的に評価し、腫瘍細胞と赤血球における FDG 集積についての比較・検討を行った。

## II. 材料および方法

### 1. 供試動物

供試動物として 28 頭の Donryu ラット (性別; 雄、年齢; 5 週齢、体重; 平均 143g (110~170g)、日本エスエルシー株式会社、静岡) を購入し、その後 1 週間馴致させ 5 週齢に達した段階で実験に用いた。餌および水は自由摂取させ、飼育環境は実験の間できるだけ一定の状態となるように管理した。また、実験前にデキサメサゾン投与群 (以下 Dex 群)、コントロール群 (以下 Cont 群) の 2 群に設定を行った。その 2 群はさらに腹水採取群 (n=9; Cont 群、n=10; Dex 群) と血液採取群 (n=3~4; Cont 群、n=3~5; Dex 群) の 2 群に分割さ

れた。

## 2. 使用細胞株

ラット腹水肝癌 (AH109A, 小田嶋成和によって樹立、佐々木研究所、東京) を使用した。

## 3. 実験モデルの作成

ラットに 2ml のラット腹水肝癌 (AH109A ;  $1.5 \times 10^7$  個/ml) を FDG 投与 8 日前に腹腔内接種 (i.p.) し、腫瘍モデル動物とした。

Dex 群には、FDG 投与 4 時間前に前処置としてデキサメサゾン(水性デキサメサゾン注 A ; 日本全薬工業株式会社、郡山) (1mg/kg、1mg/ml、以下 Dex とする) を i.p. した。

また、Cont 群には、Dex 群同様 FDG 投与 4 時間前に、Dex に対する Cont として生理食塩液(大塚生食注 ; 株式会社大塚製薬工場、鳴門) (1mg/kg、1mg/ml) を i.p. した。

## 4. 使用 RI および相互校正値 ( calibration factor ; C.F. ) の算出

使用 RI には社団法人日本アイソトープ協会 仁科記念サイクロトロンセンター ( Nishina Memorial Cyclotron Center ; NMCC ) で合成された FDG を使用した。投与 RI 量の測定および組織中 FDG 集積の定量は、北里大学 RI 棟内第 5 実験室で行い、ガンマカウンタ ( AUTO WELL GAMMA SYSTEM DC-751 ; Aloka 株式会社、東京 )、キュリーメータ ( ICG-7B ; Aloka 株式会社、東京 ) を使用した。また、NMCC 内動物実験室でも同様の実験を行い、ガンマカウンタ ( AUTO WELL GAMMA SYSTEM ARC-2000 ; Aloka 株式会社、東京 )、キュリーメータ ( CRC-12 Radioisotope calibrator ; CAPINTEC 社、U.S.A. ) を用いた。

定量評価を行うために、既知の RI 量と各測定装置の結果との相関関係を統計的に評価し、事前に相互校正値 ( calibration factor ; C.F. ) を算出した。 $^{18}\text{F}$ -FDG ( 300MBq/ml ) をマイクロチューブに分注し、生理食塩水を用いて 2 倍階段希釈を 11 段階 (  $2^0 \sim 2^{10}$  ) 行い、これをキュリーメータおよびガンマカウンタで測定し、バックグラウンド補正を行った後、両者の結果を用いて検量線を作成し、Eq.2 から C.F. を算出した。

$$\text{C.F.} = \frac{2^x \text{ のキュリーメータ値(kBq)} - \text{バックグラウンドのキュリーメータ値(kBq)}}{2^x \text{ の計数値(CPM)} - \text{バックグラウンドの計数値(CPM)}}$$

X : 0~10

・・・ Eq.2

## 5. FDG 投与および組織採取法

Cont 群・Dex 群にそれぞれ  $^{18}\text{F}$ -FDG (約 5~10MBq/ml、300  $\mu$ l) を尾静脈内投与した。投与前後の各 RI 量(MBq)を知るために、キュリーメータを用いて投与時のシリンジを計測し、その測定時刻を記録後、投与前の RI 量より投与後のシリンジ中 RI 量を減ずることで投与時間に対する減衰補正を行い、投与時における RI 量を算出し、これを投与量として計算に用いた。

腹水採取群は、FDG 投与 30、60、90 および 120 分後にラット腹腔内に貯留している腹水を約 1ml 採取し次のようにマイクロチューブへ分けた。卓上遠心機 ( MICRO 6 · HG ; 旭テクノグラス株式会社、船橋) を用いて、50  $\mu$ l の腹水を 6,000rpm 5 分間遠心し得られた沈渣を腹水細胞分画、約 100  $\mu$ l の腹水を 6,000rpm 5 分間遠心し、その上清 50  $\mu$ l を腹水液体分画、そして採取した腹水のうち 50  $\mu$ l を測定に用いた。

血液における FDG 集積を調べるため、血液採取群に関しても FDG 投与後同時間にラット尾静脈から血液を採取し、血液、そして血液を 6,000rpm 5 分間遠心し得られた血漿のうち各 5  $\mu$ l を測定に用いた。

また、腹水中の細胞分画面積、血液中の血球体積を調べるため、ヘマトクリット ( Ht ) 管 (ヘマトクリット毛細管へパリン処理、テルモ株式会社、東京) に腹水あるいは血液を採取し、Ht 用遠心機 ( HEMATOCRIT KH-1200S ; 久保田商事株式会社、東京) を用いて 12,000rpm 5 分間遠心し、各々の Ht 値を求めた。

FDG 投与直前、投与後 60 および 120 分に尾静脈から採取した血液約 5  $\mu$ l により、Glucose Vision (Adventure

Healthcheck, LLC CA. 92008 U.S.A) を用いて Cont 群・Dex 群における血糖値を測定した。

## 6. ガンマカウンタによる FDG 集積の定量

ラットから採取した、腹水・腹水細胞分画・腹水液体分画・血液・血漿における FDG 集積量はガンマカウンタを用いて 30 秒あるいは 60 秒間計測し、この時の測定時間を記録した。30 秒間における計測値は 1 分間あたりのカウント数 (Count Per Minute ; CPM) に換算し、これらからバックグラウンド値を差し引いた値を取得した C.F.( kBq/CPM )を用いて放射能 (kBq) に換算し、FDG 投与時刻に減衰補正した。補正値は、さらに組織重量(g)当たり (本研究においては体液 1  $\mu$ l を 1  $\mu$ g と換算した) の FDG 集積量に換算し、ラット体重(g) および FDG 投与量を Eq.1 に代入して、SUV を算出した。

腹水細胞分画の SUV は、ガンマカウンタを用いて測定した C.F.により投与時に減衰補正した kBq と、Ht 管を用いて腹水を遠心して求めた Ht 値により真の体積当たりの SUV に換算した。

血球における SUV は、採取した血液を用いて求めた Ht 値と血液・血漿の SUV を用い、Eq.3 により算出した。

$$\text{SUV}_{\text{blood cell}} = \frac{\text{SUV}_{\text{blood}} - \text{SUV}_{\text{plasma}}(1 - \text{Ht}(\%)/100)}{\text{Ht}(\%)/100} \quad \dots \text{Eq.3}$$

## 7. Glucose Vision による血糖値の定量

FDG 投与直前、投与後 60 および 120 分に尾静脈から約 5  $\mu$ l の血液を採取し、Glucose Vision に挿入した検査ストリップに載せ測定した。Cont 群・Dex 群の間における血糖値の変化、そしてその両群間における血糖値の経時的変化と FDG 集積との関係について評価した。

この Glucose Vision は、20mg/dl ~ 600mg/dl の範囲の血糖値しか正確に測定することができないため、20mg/dl 以下のときは LO、600mg/dl 以上のときは HI と表示した。

## 8. 血漿 SUV を用いた FDG 消失速度の算出

尾静脈内に投与された FDG は血液から組織へと分布する事から、FDG の分布は体循環コンパートメント(血液および血流量の多い臓器、組織や器官の細胞外液)と末梢組織コンパートメント(骨格筋・皮膚・脂肪組織などの比較的血流量の少ない組織)の 2-コンパートメントモデルに基づいている[49]。

FDG 投与後 30 ~ 120 分まで 30 分ごとの各時間における SUV を用いて、Eq.4 により血漿からの FDG 消失速度と生体内組織への分布時間を Cont 群・Dex 群についてそれぞれ算出した。

$$\text{SUV}_t = \text{SUV}_\alpha \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + \text{SUV}_\beta \cdot \exp(-\beta \cdot t) \quad \dots \text{Eq.4}$$

SUV<sub>t</sub>: t 分後の血漿 SUV

SUV <sub>$\alpha$</sub> : 体循環コンパートメントの SUV

SUV <sub>$\beta$</sub> : 末梢コンパートメントの SUV

k<sub>10</sub>: FDG の消失速度定数(min<sup>-1</sup>)

k<sub>12</sub>, k<sub>21</sub>: 体循環および末梢コンパートメント間における FDG 移行を現す速度定数(min<sup>-1</sup>)

t: FDG 静注後時間(min)

$$\alpha + \beta = k_{10} + k_{12} + k_{21}$$

$$\alpha \cdot \beta = k_{10} \cdot k_{21}$$

## 9. 統計処理

本研究で得られたデータは Cont 群内・Dex 群内において、また両群間において F 検定を用いて分散を比較

した後、等分散するものは Student's t-test 法を用いて、不等分散するものは Welch's t-test 法を用いて t 検定を行った。全ての解析結果において、 $p < 0.05$  の場合を統計学的有意差ありと判定した。

### Ⅲ. 結果

#### 1. 組織中 FDG 集積の定量とその経時的変化

##### 1-1. 合成 FDG による検量線作成

CPM は RI 量 (kBq) に比例し、極めて良好な直線性が認められ  $R^2$  値は全て 0.99 以上を示した。これを利用し組織中の RI 量の定量に用いた [図. 1, 2]。

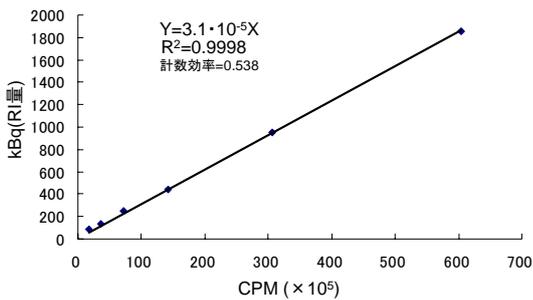


図1. 合成FDGを用いて作成した検量線

1分当たりの計測数(CPM)はRI量(kBq)と極めて良好に比例したため、正確な減衰補正が可能となった。これは腹水採取に用いた検量線である。  
 ※使用したガンマカウンタはAUTO WELL GAMMA SYSTEM DC-751、キュリーメータはICG-7Bである。

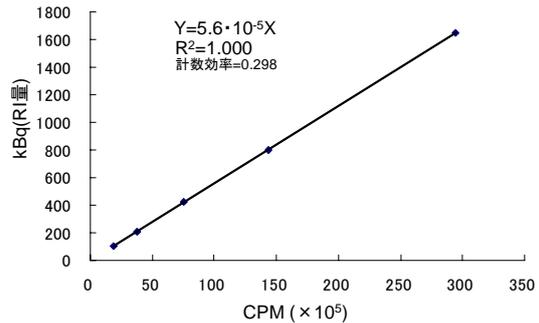


図2. 合成FDGを用いて作成した検量線

1分当たりの計測数(CPM)はRI量(kBq)と極めて良好に比例したため、正確な減衰補正が可能となった。これは血液採取に用いた検量線である。  
 ※使用したガンマカウンタはAUTO WELL GAMMA SYSTEM ARC-2000、キュリーメータはCRC-12 Radioisotope calibratorである。

##### 1-2. 腹水における FDG 集積の定量

FDG 投与後 30、60、90 および 120 分の Cont 群および Dex 群のそれぞれの SUV を図. 3 および表. 1 に示した。両群間で有意な差は認められなかった。また、Dex 群は Cont 群よりもやや高い SUV を示した[図. 3、表. 4]。

Cont 群内および Dex 群内において、各測定時間の SUV をそれぞれ他の測定時間の SUV と比較したが、両群内で有意な変化は認められなかった。

また FDG 集積における有意な経時的変化は両群において認められなかった。

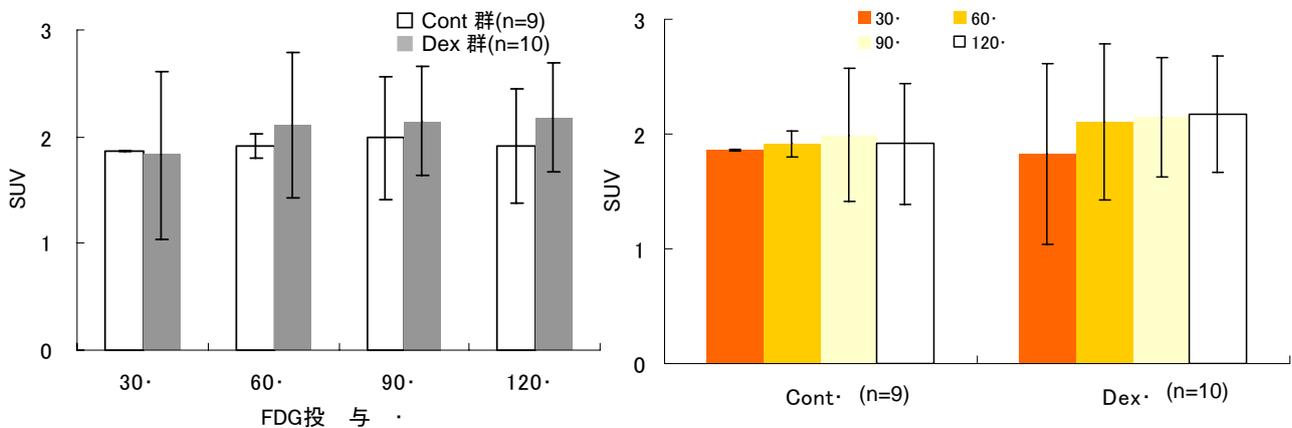


図3. 腹水におけるCont群とDex群のFDG集積

表 1. 腹水の SUV(ガンマカウンタによる評価)

FDG 投与後時間 (分)	Cont 群		Dex 群	
	mean	SD	mean	SD
30	1.9 ±	0.07	1.8 ±	0.78
60	1.9 ±	0.11	2.1 ±	0.68
90	2.0 ±	0.58	2.2 ±	0.52
120	1.9 ±	0.53	2.2 ±	0.51

表 2. 腹水細胞分画の SUV(ガンマカウンタによる評価)

FDG 投与後時間 (分)	Cont 群		Dex 群	
	mean	SD	mean	SD
30	5.5 ±	1.8	5.3 ±	1.3
60	6.0 ±	2.0	6.1 ±	1.3
90	6.4 ±	2.2	6.4 ±	1.2
120	6.3 ±	1.7	6.5 ±	1.1
Ht 値(%)	32 ±	5.6	33 ±	8.2

1-3. 腹水細胞分画における FDG 集積の定量

FDG 投与後 30、60、90 および 120 分の SUV について、Cont 群・Dex 群はいずれも 3.5 以上の高い値を示し、両群間に有意差は認められなかった[図. 4、表. 4]。また Cont 群・Dex 群における SUV の値は、腹水における FDG 集積よりも高かった[表. 1, 2]。

Cont 群・Dex 群の Ht 値はそれぞれ 32%、33%でありほぼ同じ値を示した。

Cont 群内および Dex 群内において、各測定時間の SUV をそれぞれ他の測定時間の SUV と比較したが、両群内で有意な変化は認められなかった。

また、腹水細胞分画の Cont 群・Dex 群の FDG 集積における有意な経時的変化は両群で認められなかった。

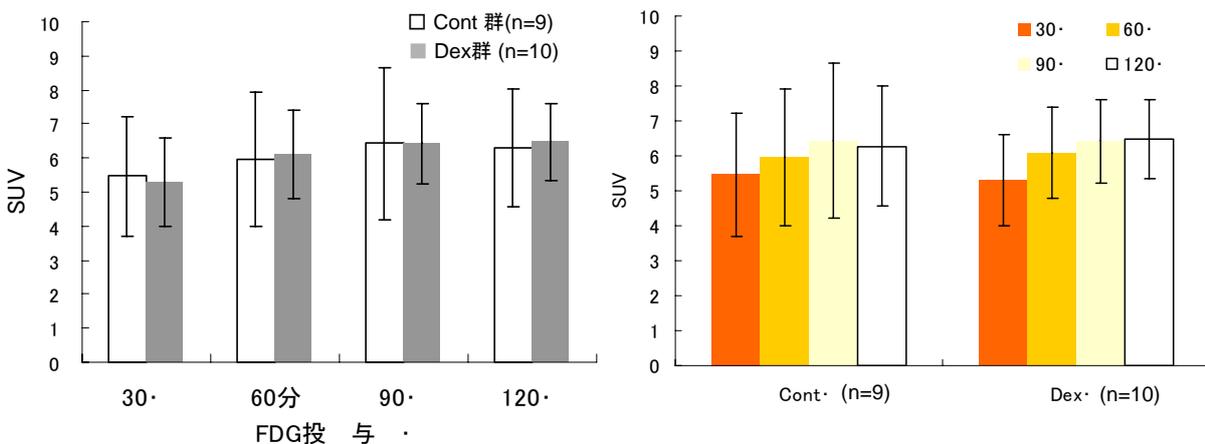


図4. 腹水細胞分画におけるCont群とDex群のFDG集積

1-4. 腹水液体分画における FDG 集積の定量

FDG 投与後 30、60、90 および 120 分の SUV において、Cont 群と Dex 群はいずれも同程度に低値を示し、有意差は認められなかった[表. 3, 4]。

Cont 群内および Dex 群内において、各測定時間の SUV をそれぞれ他の測定時間の SUV と比較したが、両群内で有意な変化は認められなかった。

また、FDG 集積における有意な経時的変化は Cont 群・Dex 群でいずれにおいても認められなかった。

両群共に腹水液体分画における FDG 集積は、腹水における FDG 集積と、腹水細胞分画における FDG 集積に比べて約 1/260 の低い値を示した[図. 6、表. 3]。

表 3. 腹水液体分画の SUV(ガンマカウンタによる評価)

Cont 群;n=9、Dex 群;n=10

FDG 投与後時間 (分)	Cont 群		Dex 群	
	mean	SD	mean	SD
30	0.028	± 0.018	0.027	± 0.013
60	0.031	± 0.012	0.033	± 0.017
90	0.029	± 0.010	0.031	± 0.018
120	0.026	± 0.0008	0.028	± 0.011

表 4. 腹水、腹水細胞分画、腹水液体分画における SUV を Cont 群を 1 とした場合の Dex 群の変化率

Cont 群;n=9、Dex 群;n=10

FDG 投与後時間 (分)	腹水		腹水細胞分画		腹水液体分画	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD
30	0.98	± 11	0.97	± 0.74	0.96	± 0.72
60	1.1	± 6.2	1.0	± 0.67	1.1	± 1.4
90	1.1	± 0.90	1.0	± 0.53	1.1	± 1.8
120	1.1	± 1.0	1.0	± 0.65	1.1	± 14

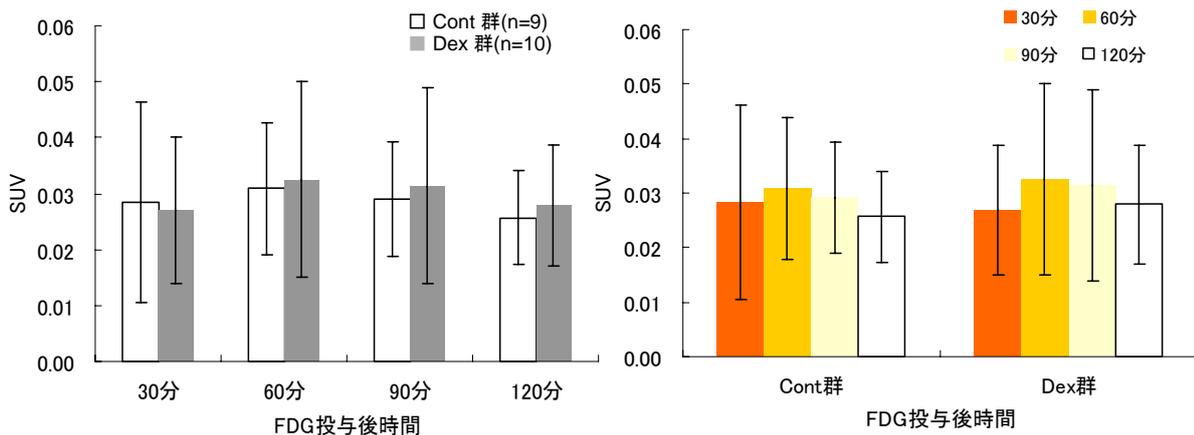


図5. 腹水液体分画におけるCont群とDex群のFDG集積

左の図は同じ測定時間におけるCont群とDex群のSUVの比較であり、右の図は各群内におけるSUVの経時的変化を見やすくしたものである。いずれの比較においてもCont群とDex群の間に有意差は認められず、また各群内における経時的有意差も認められなかった。

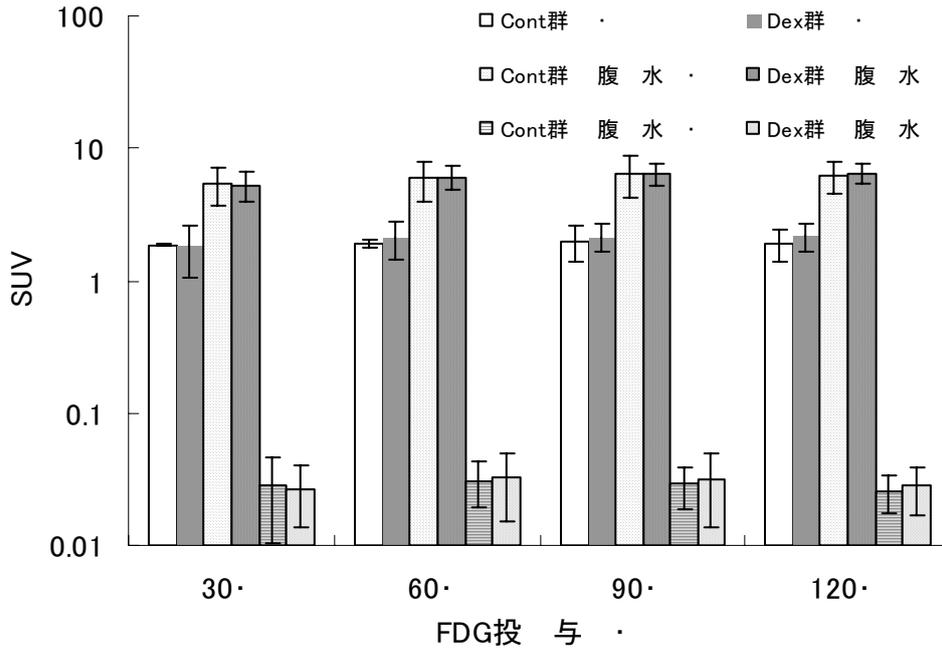


図.6 腹水・腹水細胞分画・腹水液体分画のSUVの比較

1-5. 血液におけるFDG集積

FDG投与後30、60、90および120分のSUVについて90、120分にCont群よりもDex群で有意な低下が認められた[図.7、表.5]。SUVはCont群の90、120分ではそれぞれ $2.0 \pm 0.85$ 、 $1.5 \pm 0.58$ 、Dex群の90、120分は $0.70 \pm 0.09$ 、 $0.74 \pm 0.19$ であった[表.5]。Cont群を基準にしたDex群におけるSUVの変化率は投与後90分で $0.34 \pm 0.11$ 、120分で $0.51 \pm 0.33$ の低下であった[表.8]。Cont群内において各測定時間におけるSUVを比較したところ、投与後30分のSUVに対し60分のSUVは有意な低下が認められたが、その他の測定時間においてそれぞれ測定時間のSUVを組み合わせると有意な変化は認められなかった[図.7、表.5]。

また、Dex群内において各測定時間におけるSUVを比較すると、投与後30分のSUVに対して90分および120分のSUVは有意な低下を認め、投与後60分のSUVに対して90分および120分のSUVについても有意な低下が認められた[図.7、表.5]。

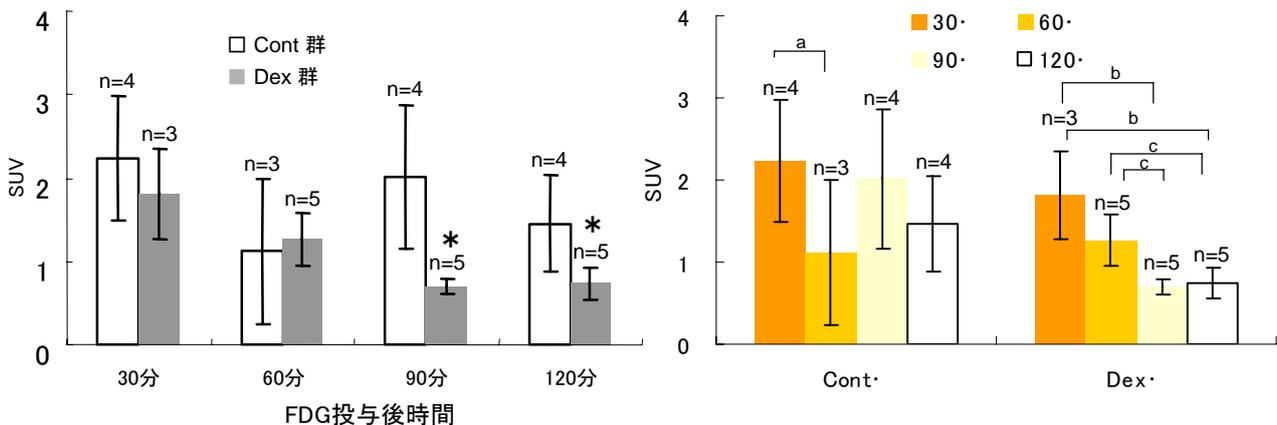


図7. 血液におけるCont群とDex群のFDG集積

左図中の\*印は同測定時間のCont群に対しDex群が有意差ありを示している。  
 右図は各群内における経時的变化の有意差を示したものであり、aはCont群において投与後30分に対し、bはDex群の投与後30分、cは60分に対する有意差を表している。  
 いずれも $p < 0.05$ において有意差ありとした。

表 5. 血液の SUV(ガンマカウンタによる評価)

FDG 投与後時間 (分)	Cont 群		Dex 群	
	mean	SD	mean	SD
30	2.2 <sup>2)</sup>	± 0.75	1.8 <sup>1)</sup>	± 0.55
60	1.1 <sup>1)a</sup>	± 0.88	1.3 <sup>3)</sup>	± 0.52
90	2.0 <sup>2)</sup>	± 0.85	0.70 <sup>3)*bc</sup>	± 0.09
120	1.5 <sup>2)</sup>	± 0.58	0.74 <sup>3)*bc</sup>	± 0.19

\* : 同測定時間の Cont 群の SUV に対し Dex 群は有意差あり  
 a : 30 分における Cont 群の SUV に対し有意差あり  
 b : 30 分における Dex 群の SUV に対し有意差あり  
 c : 60 分における Dex 群の SUV に対し有意差あり  
 いずれも  $p < 0.05$  である。1)n=3, 2)n=4, 3)n=5

1-6. 血漿における FDG 集積

FDG 投与後 30、60、90 および 120 分の血液から血漿を分離し、Cont 群・Dex 群のそれぞれの測定時間における SUV を測定したところ、投与後 120 分において Cont 群と比較して Dex 群で有意な低下が認められた[図. 8、表. 6]。投与後 120 分の SUV は Cont 群において  $1.2 \pm 0.45$ 、Dex 群では  $0.61 \pm 0.14$  を示し[表. 6]、Cont 群の SUV を基準にした場合の Dex 群における変化率は  $0.52 \pm 0.31$  を示した[表. 8]。

投与後 120 分以外の時間については Cont 群と Dex 群の間に有意な差は認められなかった。

Cont 群内において各測定時間における SUV を比較すると、投与後 120 分の SUV が投与後 30 分の SUV よりも有意な低下が認められた。その他の測定時間においてそれぞれの測定時間の SUV を組み合わせて比較したが有意な変化は認められなかった[図. 8]。

Dex 群内において各測定時間における SUV を比較すると、投与後 30 分の SUV と比較して 60、90 および 120 分の SUV は有意な低下が認められた。また、投与後 60 分の SUV と比べて 90 分および 120 分の SUV に有意な低下が認められた[図. 8]。これより Dex 群では Cont 群よりも血漿から他の組織へ多く FDG が移行していると思われる。

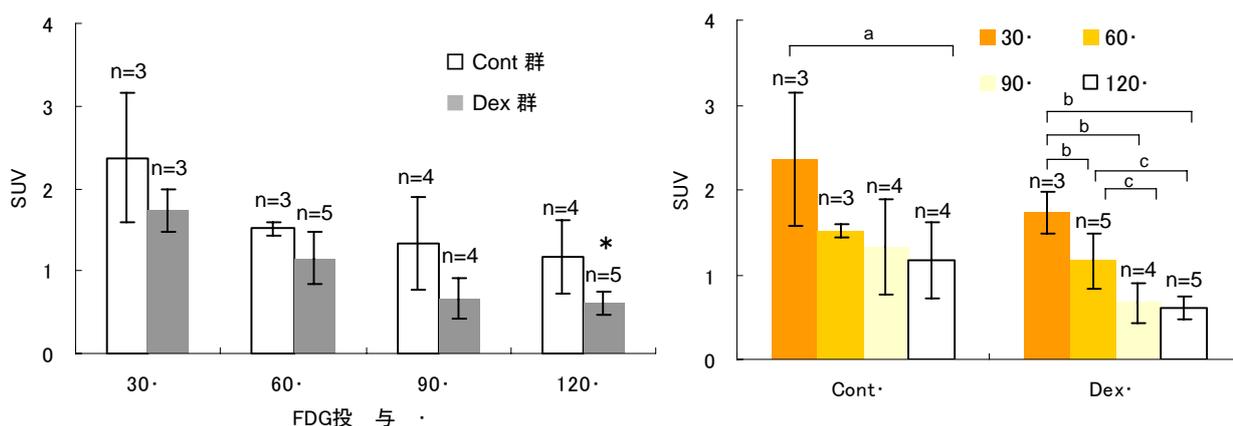


図8. 血漿におけるCont群とDex群のFDG集積

左図中の \* 印は同測定時間のCont群に対しDex群が有意差ありを示している。  
 右図は各群内における経時的变化の有意差を示したものであり、aはCont群において投与後30分に対し、bはDex群の投与後30分、cは60分に対する有意差を表している。  
 いずれも  $p < 0.05$  において有意差ありとした。

表 6. 血漿の SUV(ガンマカウンタによる評価)

FDG 投与後時間 (分)	Cont 群		Dex 群	
	mean	SD	mean	SD
30	2.4 <sup>1)</sup>	± 0.09	1.7 <sup>1)</sup>	± 0.25
60	1.5 <sup>1)</sup>	± 0.09	1.2 <sup>3)</sup> b	± 0.32
90	1.3 <sup>2)</sup>	± 0.56	0.66 <sup>2)</sup> bc	± 0.25
120	1.2 <sup>2)</sup> a	± 0.45	0.61 <sup>3)</sup> *bc	± 0.14

\* : 同測定時間の Cont 群の SUV に対し Dex 群は有意差あり  
 a : 30 分における Cont 群の SUV に対し有意差あり  
 b : 30 分における Dex 群の SUV に対し有意差あり  
 c : 60 分における Dex 群の SUV に対し有意差あり  
 いずれも  $p < 0.05$  である。1)n=3, 2)n=4, 3)n=5

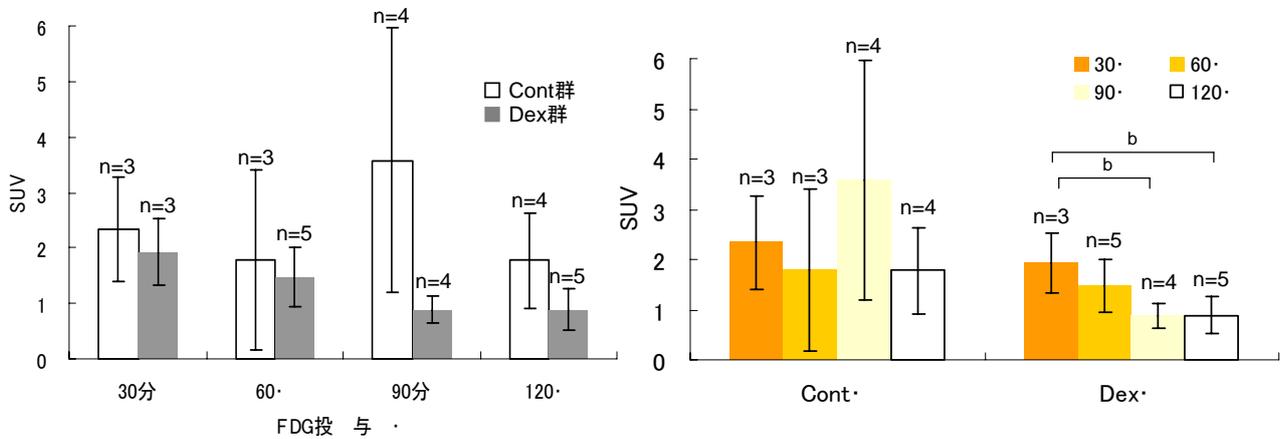


図9. 血球におけるCont群とDex群のFDG集積

左の図より、血球におけるSUVは血液におけるSUVの経時的変化と類似し、その値もCont群・Dex群共に同程度のものであった。しかし、Dex群においてCont群と比較して有意な差は認められなかった。  
 右図は各群内における経時的変化の有意差を示したものであり、bはDex群の投与後30分に対する有意差を表している。  
 いずれも $p < 0.05$ において有意差ありとした。

1-7. 血球における FDG 集積

Eq.3 を用いて算出した血球の SUV は、Cont 群・Dex 群において血液の SUV と同程度の値を示し、また両群共に FDG 集積の経時的変化も血液における各群の SUV と類似していた[図. 7, 9、表. 5, 7, 8]。

しかしながらいずれの測定時間においても Dex 群は Cont 群と比較して有意な差が認められなかった[図. 9、表. 7]。

また、Cont 群内において各測定時間における SUV を比較したが、いずれの測定時間における SUV の組み合わせにおいて有意な差は認められなかった。

一方、Dex 群内において各測定時間における SUV を比較すると、投与後 30 分における SUV に対して 90 分および 120 分の SUV に有意な低下が認められた。Ht 値を用いて血液・血漿の SUV から算出したため、この SUV の有意な変化は Dex 群における血液および血漿の投与後 30 分の SUV に対して 90 分および 120 分の SUV が有意に低下している事と一致する[図. 7, 8, 9]。

表 7. 血球の SUV(ガンマカウンタによる評価)

FDG 投与後時間 (分)	Cont 群		Dex 群	
	mean	SD	mean	SD
30	2.3 <sup>1)</sup>	± 0.95	1.9 <sup>1)</sup>	± 0.60
60	1.8 <sup>1)</sup>	± 1.6	1.5 <sup>3)</sup>	± 0.53
90	3.6 <sup>2)</sup>	± 2.4	0.89 <sup>2)b</sup>	± 0.24
120	1.8 <sup>2)</sup>	± 0.85	0.88 <sup>3)b</sup>	± 0.37
Ht 値(%)	49	± 11	44	± 7.6

b : 30 分における Dex 群の SUV に対し有意差あり  
いずれも  $p < 0.05$  である。1)n=3, 2)n=4, 3)n=5

表 8. Dex 群における血液、血漿および血球の SUV の変化率(Cont 群の SUV を 1 として算出)

FDG 投与後時間 (分)	血液		血漿		血球	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD
30	0.81	± 0.70	0.73	± 0.32	0.82	± 0.63
60	1.1	± 0.59	0.77	± 3.6	0.83	± 0.33
90	0.34	± 0.11	0.50	± 0.45	0.25	± 0.10
120	0.51	± 0.33	0.52	± 0.31	0.50	± 0.44

## 2. 血漿 SUV を用いて算出した血漿 FDG の経時的変化

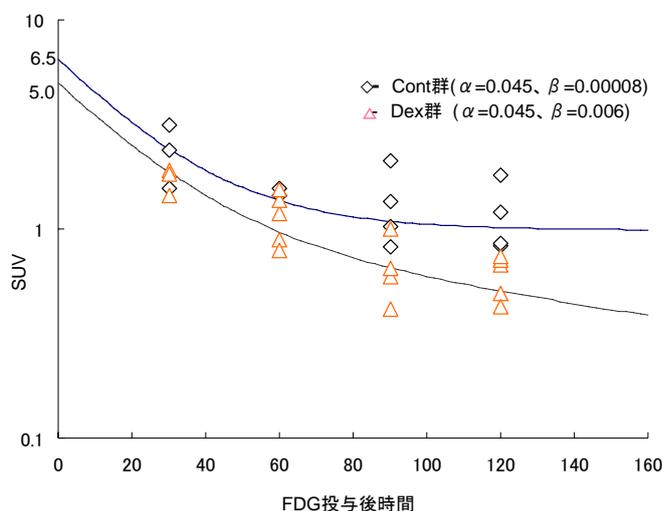


図.10 血漿におけるSUVの経時的変化(血漿からのFDG消失曲線)

FDG 投与後 30~120 分までの SUV を用いて Cont 群・Dex 群における血漿中 FDG 消失速度と生体内分布時間を Eq.4 を用いて算出し、グラフを作成した[図. 10]。得られた曲線から両群共に血漿中 FDG は二相性の消失過程を示し、そして Cont 群では投与後 90 分で、Dex 群では 120 分以降において FDG は血漿の分布相から消失相へと移行していた。

FDG 投与直後の SUV はそれぞれ Cont 群が 6.5、Dex 群は 5.0 であり、各群の消失速度定数は異なる値を示し、Cont 群・Dex 群の分布相は両群で共に同じであり  $\alpha = 0.045$ 、消失相はそれぞれ  $\beta = 0.00008$ 、 $\beta = 0.006$  であった。血漿の SUV を用いて求めたけれども、Cont 群の FDG 分布容より Dex 群の FDG 分布容は時間の経過と共に大きくなった。

## 3. Glucose Vision による血糖値の定量

腹水採取群・血液採取群において、FDG 投与直前において Cont 群と比較して Dex 群では共に有意な差が認められ、わずかに高値となった[図. 11, 12]。腹水採取群の FDG 投与直前での Cont 群、Dex 群の血糖値はそ

れぞれ  $74 \pm 14$  mg/dl、 $87 \pm 9.0$  mg/dl であり[表. 9]、血液採取群では Cont 群、Dex 群はそれぞれ  $115 \pm 9.2$  mg/dl、 $133 \pm 5.7$  mg/dl であった[表. 10]。

腹水または血液採取群は共に投与後 60 および 120 分では、Cont 群と Dex 群の間に有意な差が認められず、腹水採取群においてはどちらの時間においても Dex 群の平均血糖値が僅かに高値を示した。腹水採取群と血液採取群において、Cont 群と比較した Dex 群の血糖値の変化率は同程度であった[表. 11]。腹水採取群における Cont 群、Dex 群共に最も高い血糖値を示したのは投与後 60 分であった[表. 9]。そして血液採取群における最も血糖値が高い値を示した時間は Cont 群では投与後 120 分、Dex 群では 60 分であった[表. 10]。

また、Cont 群内における各測定時間の血糖値の比較では、腹水採取群ではどの測定時間の血糖値の組み合わせにおいて有意な変化は認められなかったが、血液採取群では投与直前の血糖値と投与後 120 分の血糖値は有意な差が認められた。そして、Dex 群内についても腹水採取群における各血糖値の比較は Cont 群と同様に有意な変化は認められず、血液採取群において投与後 60 分の血糖値は投与直前の血糖値と比較して有意な増加を認めた[図. 11, 12、表. 9, 10]。

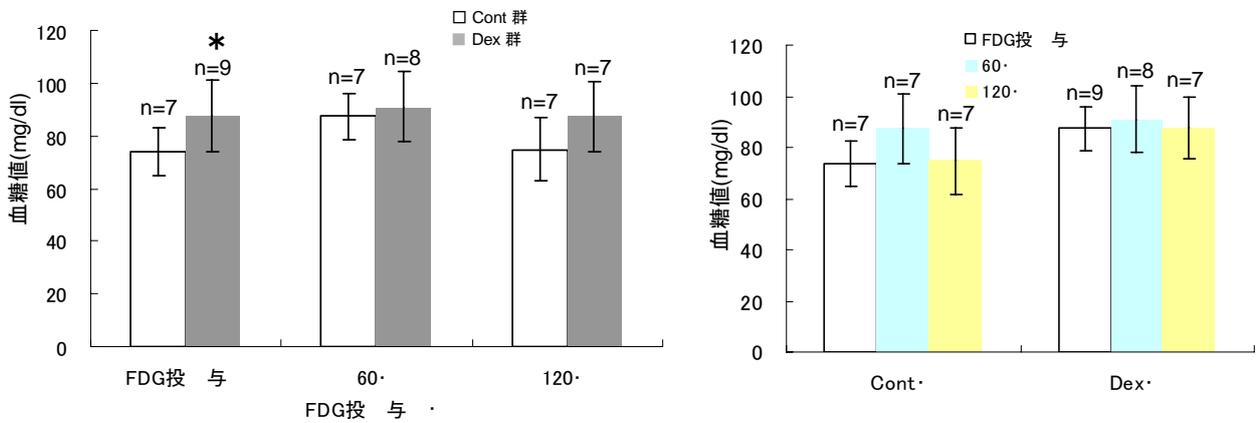


図11. 腹水採取群におけるCont群とDex群における血糖値の変化

図中の \* 印は投与直前のCont群に対してDex群は有意差あり( $p < 0.05$ )

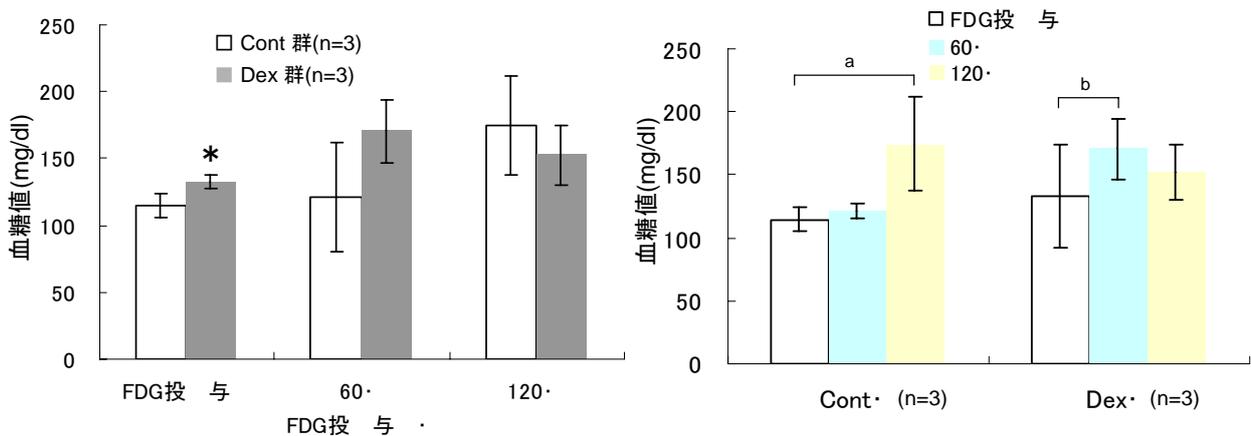


図12. 血液採取群におけるCont群とDex群における血糖値の変化

左図中の \* 印は同測定時間のCont群に対しDex群が有意差を認めた。  
右図中の括弧は各群内における経時的変化の有意差を示したものである。  
いずれも $p < 0.05$ において有意差ありとした。

表 9. 腹水採取群における血糖値(mg/dl)

FDG 投与後時間 (分)	Cont 群		Dex 群	
	mean	SD	mean	SD
投与直前(0)	74 <sup>1)</sup>	± 14	87 <sup>3)*</sup>	± 9.0
60	87 <sup>1)</sup>	± 13	91 <sup>2)</sup>	± 8.8
120	75 <sup>1)</sup>	± 13	87 <sup>1)</sup>	± 12

\*印は  $p<0.05$  において Cont 群の血糖値に対し Dex 群が有意差あり  
1)n=7, 2)n=8, 3)n=9

表 10. 血液採取群における血糖値(mg/dl)

FDG 投与後時間 (分)	Cont 群		Dex 群	
	mean	SD	mean	SD
投与直前(0)	115	± 9.2	133*	± 5.7
60	121	± 41	170 <sup>b</sup>	± 24
120	174 <sup>a</sup>	± 37	153	± 22

\* : 同測定時間の Cont 群の血糖値に対し Dex 群は有意差あり  
a : 投与直前の Cont 群の血糖値に対し有意差あり  
b : 投与直前の Dex 群の血糖値に対し有意差あり  
いずれも  $p<0.05$  である  
※それぞれ n=3

表 11. 血糖値(mg/dl)に対する Dex による変化率(Cont 群の値を 1 として算出)

FDG 投与後時間 (分)	腹水採取群		血液採取群	
	mean	SD	mean	SD
投与直前(0)	1.2	± 0.66	1.2	± 0.62
60	1.0	± 0.67	1.4	± 0.58
120	1.2	± 0.91	0.88	± 0.59

しかしながら、ラットの正常血糖値は 85-132 mg/dl [5]であり、本実験での腹水採取群についての血糖値は Cont 群の FDG 投与直前と 120 分において正常血糖値より低い値であった。同様に Dex 群はいずれの測定時間においても正常血糖値の範囲内であった。一方、血液採取群の血糖値は、Cont 群・Dex 群共に 100 mg/dl 以上であり、腹水採取群の Cont 群・Dex 群の血糖値よりも高かった。血液採取群の血糖値において Cont 群・Dex 群は大きな差は認められなかったにもかかわらず、血漿の FDG 集積は Dex 群において Cont 群よりも時間経過と共に減少していた。

## IV. 考察

### 1. デキサメサゾン(Dex) が及ぼす FDG 集積への影響

Dex はステロイドの一種であるが、ステロイドによる FDG 集積の抑制機序として①グルコーストランスポーター (GLUT) へのグルコース (Glu) の結合の阻害、②ホルモンレセプターへのホルモンの結合の阻害による GLUT の発現抑制、③Glucose-6-Phosphatase (G-6-Pase) の活性化が報告されている[13, 38]。

①と②よりステロイドは細胞内への Glu 輸送を機能的に変化させ、RNA・蛋白合成ではグルココルチコイドの作用を必要とする[27]。しかしながら Glu 代謝に関してステロイドは作用しない[37, 54]。つまり、ステロイドの作用で細胞内へ取り込まれる Glu が減少し、GLUT の RNA と蛋白合成がステロイドにより促進され、細胞はより多くの Glu を細胞内に取り込もうとすると推察される。

②について Dex の効果は様々であり、ラットにおいて GLUT-4 発現が脂肪細胞では Dex 群は Cont 群よりも 15~20% 低下するが、腓腹筋では Dex 群は Cont 群より 1.5~2.5 倍へと有意な増加を示す[7]。したがって Dex と GLUT の発現の変化の関連性は一概に言えない。

③について、Dex を投与しても G-6-Pase 活性に影響は見られないと新たに報告されている[1]。

本研究で用いたラット腹水肝癌 AH109A で作成した固形腫瘍における FDG 集積に対する Dex の影響を原澤[15]と内田[52]は *in vivo* で研究し、次のことを報告している。腫瘍結節の FDG 集積において Dex 群は Cont 群に対して低下が認められ、この原因として腫瘍結節の間質に存在する好中球、線維芽細胞、膠原線維、マクロファージなどの非腫瘍構成成分に Dex が作用したため FDG 集積が抑制されたと推察している。また、村上[30]は *in vitro* において AH109A の FDG 集積に対して Dex は影響を及ぼさなかったと報告している。

したがって、本実験では腫瘍組織を構成している腫瘍細胞の FDG 集積に対する Dex の影響を明らかにするために、*in vivo* において腹水中に浮遊する AH109A の FDG 集積に対する Dex の影響を調べた。

### 2. FDG 集積とその経時的変化

#### 2-1. 血漿内における FDG の動態

Nakamoto ら[33]は、ラットを用いた腫瘍組織の FDG 集積は FDG 投与後 2 から 3 時間で増加が停止することを示し、FDG 投与 5 時間前に絶食させた膵臓ガン患者についても SUV の経時的変化を FDG 投与後 3 時間まで 1 時間ごとに測定した。全患者のうちの 6 割が投与後 2 時間の SUV よりも 3 時間の SUV が高い値を示した。また、FDG 投与後 1 時間と比較し投与後 2 時間では、膵臓ガンから転移した肝腫瘍の SUV は正常肝臓の SUV に対して、約 1.8 倍から約 2 倍へと増加した。その結果から FDG 投与後 90 分では腫瘍の SUV はプラトーに達しないと報告している。

一方で、本研究において血漿の SUV の経時的変化を利用して作成した血漿 FDG 消失曲線[図. 10]より、Cont 群・Dex 群共に血漿中 FDG は二相性の消失過程を示し、Cont 群では投与後 90 分、Dex 群では 120 分以降で FDG は血漿の分布相から消失相へと移行していた。Cont 群の血漿中 FDG が分布相から消失相に移る 90 分後に、図. 4 から Cont 群の腹水細胞分画の SUV が増加の極に達したように見えるため、腹水中への FDG の移行と血漿中 FDG の分布相の終了が一致したと考えられた。おそらく本研究で用いた AH109A は投与後 90 分において FDG の取り込みがプラトーに達したと推測される。

したがって、腫瘍細胞において用いた組織や細胞、腫瘍の悪性度により SUV がプラトーに達する時間が異なると考えられる。

Dex 群内における血液、血漿および血球の SUV を比較すると経時的に有意な差が認められ[図. 7, 8, 9]、FDG 消失曲線から Cont 群よりも Dex 群における血漿からの FDG 消失が投与後 90 分以降において明らかに速く、消失曲線から算出された FDG 投与直後の Cont 群・Dex 群における SUV はそれぞれ 6.5、5.0 であり、Dex 群は Cont 群よりも僅かに分布容の増加が認められる[図. 10]。AH109A の FDG 集積には Dex は影響を与えないが血液における SUV が投与後 90 および 120 分において Dex 群は Cont 群よりも有意な低下を示したが、血球の FDG 集積について Cont 群と比較して Dex による有意な差は認められない。したがって、Dex は血液にお

ける FDG 集積には大きな影響を及ぼさず、血球と AH109A 以外の細胞への FDG 分布を僅かに増加させた事が考えられる。

## 2-2. 腹水、腹水細胞分画・液体分画

GLUT により細胞内に取り込まれた FDG は HK により FDG-6-P に変換される[6, 26, 51]。促通拡散である GLUT は細胞内外の FDG や Glu の濃度差に依存して機能する。細胞内に FDG が取り込まれた後は細胞における HK 活性が関与していることから、FDG が細胞内に取り込まれても HK 活性が低い、あるいは G-6-Pase 活性が高ければリン酸化体に変換されないため、非リン酸化体の濃度が細胞内で上昇し細胞外へ輸送される[6]。

腹水細胞分画・液体分画における SUV を比較すると、腹水細胞分画の SUV は Cont 群・Dex 群共に約 6、液体分画の SUV は Cont 群・Dex 群共に約 0.03 であった。これより腹水細胞分画の SUV は液体分画の SUV より約 260 倍の高い SUV であることが示された。これは腹水液体分画には FDG が浮遊し、同細胞分画では AH109A に FDG-6-P が蓄積したことを示している。腹水細胞分画で、全ての測定時間について両群における SUV を比較しても両群共に SUV が 3.5 以上の同程度に高い値を示したことから、AH109A が高い Glu 要求性と高い HK 活性を有することが明らかとなった。これは AH109A が遊離型細胞の悪性腹水肝癌であり[35, 36]、G-6-Pase 活性が低い[35]ことと結び付く。

本研究は *in vivo* において AH109A を腹水中に浮遊させたが、同じく *in vivo* において AH109A による固形腫瘍における Dex の影響は、原澤[15]と内田[52]の研究により腫瘍結節の SUV は Cont 群と比較して Dex 群において低下が認められたと報告されている。この原因として、腫瘍結節において約 60~90% を占めている間質に存在する好中球、線維芽細胞、マクロファージなどの非腫瘍構成成分に Dex は作用し、腫瘍結節における FDG 集積が抑制されたためと考えられた。

しかしながら、固形腫瘍中の間質に存在した非腫瘍構成成分が本研究における腹水を鏡検しても認められず、腹水には AH109A の他には、赤~薄褐色に腹水を染める少数の赤血球と好中球のみを確認できた。腹水、腹水細胞分画・液体分画のいずれにおいても Cont 群と比較し、Dex 群では有意な差が認められなかった[図. 3, 4, 5]ため、AH109A の FDG 取り込みには Dex は影響を及ぼさないと考えられる。これは *in vitro* において AH109A の FDG の取り込みに Dex は影響を及ぼさないと報告した村上[30]の結果と一致する。

## 2-3. 血液と腫瘍

Gallagher ら[12]は単球、血小板、赤血球に FDG が取り込まれることを確認した。赤血球膜には腫瘍細胞と同じサブタイプの GLUT-1 が存在していることが知られている[8, 26]。よって、本研究は腫瘍細胞だけでなく血液、血漿(および血球)における FDG 集積と、それらの FDG 集積に対する Dex が及ぼす影響について評価した。投与後 120 分の血漿の SUV において Cont 群と比較して Dex 群に有意な差が認められた[図. 8]。しかし、腹水細胞分画の SUV は Cont 群と Dex 群の間にはいずれの測定時間においても有意な差は認められなかった。また、投与後 90、120 分の血液の SUV において Cont 群と比較して Dex 群に有意な差が認められた[図. 7]が、血球における SUV は Cont 群と比較し Dex 群でいずれの測定時間でも有意な差は認められず[図. 9]、血球における FDG 集積に対し Dex による抑制効果は認められなかった。これらの事と、血液、血漿および血球について Dex 群内の投与後 30 分の SUV と比較して、90 および 120 分の SUV がそれぞれの測定時間の SUV も有意な低下を認めたこと[図. 7, 8, 9]から、Dex により FDG は血漿から血球以外の組織へ移行し細胞内に取り込まれたため、血液と血漿における FDG 集積について Dex 群は Cont 群より有意な低下を認め、Dex 群において血液、血漿および血球へ蓄積する FDG が時間の経過と共に減少するのではないかと考えられた。

GLUT による輸送は促通拡散であるため、細胞内外の FDG 濃度は通常平衡状態にある。血液における Cont 群の平均 Ht 値は約 49%、Dex 群の平均 Ht 値は約 44%であることから、各群における血漿の体積と血球の体積はほぼ同程度と考えられる。そして、Cont 群、Dex 群の両群を併せた血漿の平均 SUV に対する、両群併せた血球の平均 SUV は約 1.4 倍であり、血液から血球内に移行し蓄積した FDG は少ない。一方、腹水中に占め

る細胞分画の体積は Cont 群で平均約 32%、Dex 群で平均約 33%であったが、腹水細胞分画の Cont 群・Dex 群を併せた平均 SUV は液体分画の Cont 群・Dex 群を併せた平均 SUV より約 260 倍も高かった。また Cont 群の腹水細胞分画と血球におけるそれぞれの平均 SUV は前者が約  $6.1 \pm 2.0$ 、後者は約  $2.4 \pm 1.5$  であった。したがってこれらの事から AH109A は増殖が活発であり、その HK 活性は血球よりも高い事が示唆された。

FDG 集積には細胞の数だけに起因するだけでなくその活性化状態も関係する[44]。そして SUV と腫瘍の大きさとの間に有意な関係はない[17]。FDG 集積と HK の発現と活性、FDG 集積と細胞増殖との間に関連があると報告されている[25, 61]。AH109A の HK 活性が高いことについては次のことから推察される。ラット肝癌の一種である 7794B ( $1 \times 10^7$  個/0.05ml) をラットへ接種すると生存日数は 400 日以上であると示されている[35]。腫瘍細胞の増殖と G-6-Pase 活性は負の相関を示し、したがって、このような生存日数の腫瘍細胞では G-6-Pase 活性が高いことを示す。しかし本実験で用いたラット腹水肝癌 AH109A をラットに  $1 \times 10^7$  個(0.05ml) 接種した場合、生存日数は約 12 日前後[42, 43]であり 7794B を接種したラットのように長期生存は AH109A を接種したラットでは不可能であり、よって AH109A は G-6-Pase 活性が高いとは言えない。

血液において Cont 群と比較して Dex 群で有意な低下が初めて認められたのは投与後 90 分[図. 7]であり、投与後 120 分においては血液・血漿共に Cont 群と比較して Dex 群で有意に低下が認められ[図. 7, 8]、腫瘍においては全ての測定時間の腹水、腹水細胞分画・液体分画の SUV に Cont 群と Dex 群の間で有意な差は認められなかった[図. 3, 4, 5]。よって、Dex が血液から他の組織へと FDG の分布に僅かな影響を与えるが、AH109A の GLUT の発現を抑制していないと考えられる。

#### 2-4. 血糖値と FDG 集積

FDG PET を人間で実施する場合、数時間前から絶食させている[33]。これは絶食させた方が安定した血糖値を保つ事が出来、また食事をする事によって放出されるインスリンの影響も受けにくく、増殖が活発である病変部における FDG 集積が増加すると考えられているからである。しかしながら、病変部における FDG 集積は栄養状態には影響を受けず、FDG の生理的取り込みに対して年齢、絶食期間、血糖値は影響を与えない[9, 14]と報告されている。

本研究において血糖値の変動と腫瘍細胞における FDG 集積との関係を調べるため、実験を行う際はラットを前日から絶食させた。

実験に用いたラットは血糖値に個体差と、同一個体においても測定時間における相違が認められ、腹水採取群・血液採取群共に FDG 投与直前の Dex 群における血糖値だけが Cont 群と比較して有意な上昇が認められた。個体間・個体内におけるその血糖値の高低はラット体内における腫瘍細胞の増殖活性、ラットの体調によって異なると考えられる。

しかし、FDG の集積は腹水、腹水細胞分画・液体分画においていずれの測定時間の SUV も Cont 群と Dex 群において有意な差は認められなかった。血液と血漿における SUV について、Cont 群と比較して Dex 群で有意に低下した時間が認められるが、この時間における血糖値には両群において有意な差は認められなかった。血液と血漿の Dex 群において認められた Cont 群より SUV の有意な低下は、詳細は不明であるが前述のように生体内 FDG 分布が Dex により AH109A 以外の組織で増加したためと考えられる。また、興味深い結果であるのは血液、血漿および血球の FDG 集積は時間経過と共に Dex 群において減少を認めるが、血液採取群の血糖値は Cont 群・Dex 群において共に FDG 投与直前よりも上昇している事である。Dex 投与により血漿から FDG だけが流出し、AH109A には Cont 群と同程度の FDG が集積している。Dex による血漿から Glu の流出は無いが FDG の流出を認める。この相反する結果については、FDG の血漿からの消失および動態と血糖値との関係についての論文は知られていないため、詳しい事は不明である。

血糖値を上昇させる Glu を負荷すると、炎症において FDG 集積が減少するが腫瘍では変化が見られないという報告があるが[58-60]、これは腫瘍の方が炎症よりも Glu 要求性が高いことを示したものである。血糖値を低下させるインスリンを投与した場合、血漿、肝臓の細胞外と筋肉の細胞外からの FDG の消失が速くなる[14]。

また、インスリン負荷や Glu 負荷により血糖値を変化させると GLUT の発現が変化するという報告がある[59]。腫瘍だけでなく感染性あるいは非感染性の炎症病変でも GLUT-1、-3 の発現が高く、この各病変にインスリンを負荷した場合は非感染性炎症病変だけで GLUT-1 の発現レベルが低下する。同じ各病変に Glu を負荷した場合は非感染性炎症病変、感染性炎症病変ではそれぞれ GLUT-1、GLUT-3 の発現が低下したが、腫瘍病変では両方の GLUT には影響は無かった。

本研究で測定した血糖値は個体間・同一個体内、Cont 群内・Dex 群内で変動したが、いずれもラットの正常血糖値付近であり、例え Glu を負荷した場合のように血糖値が高くても腫瘍の GLUT において FDG と Glu の競合は起こらないと推察される。そして GLUT の発現も血糖値が変動しても腫瘍では変化しないと考えられる。したがって、血糖値の生理的な増減と腫瘍における FDG 集積の間には相関が認められないことが示唆された。

## 2-5. Dex が血糖値へ及ぼす影響

ラットを用いた実験において、Dex は血漿 Glu と肝細胞からの Glu 流出を全体的に増加させる[1, 7, 50, 54]と報告されている。また Dex は脳 Glu 濃度を増加させるが、正味の脳 Glu 濃度平衡は Dex 単独では影響されず脳-血漿 Glu 濃度比の影響を受ける[50]。

本研究で測定したのは脳 Glu 濃度ではなく尾静脈から採取した血液の血糖値だが、Dex は血漿 Glu 濃度を増加させるため、本研究における測定結果も Dex 群において FDG 投与直前で Cont 群より有意に高い値を示した[図. 11, 12]と考えられる。また本研究における FDG 投与直前における Cont 群に対して Dex 群の血糖値が有意な増加を認める結果は、Zhao ら[60]の結果と一致する。しかしながら、Zhao ら[60]も示すように Cont 群と比較して FDG 投与直前での Dex 群における血糖値の有意な上昇の詳細は不明である。

Dex により血漿 Glu が増加するにもかかわらず、FDG 投与後において Dex 群の血糖値は Cont 群の血糖値と有意な差は見られなかった。この原因として、FDG 投与後は血漿中に Glu と FDG が混在し、血漿内濃度が FDG 投与直前の Dex による血漿 Glu 濃度の増加よりも上昇し、脳 Glu 濃度平衡は血漿中 Glu 濃度と血漿中 FDG 濃度に左右されることから、FDG と Glu は血漿から脳へと移行するためであると考えられる。

Pellacani ら[37]は、絶食および絶食ではなくグルココルチコイド投与 12 時間前に経口で Glu を 75g 負荷した場合、健常人に 12 時間間隔を空けてグルココルチコイド 40mg を 2 回投与し、2 回目の投与後 2 および 24 時間に血糖値を測定したところ、双方の場合において 2 時間後の血糖値は同健常人におけるグルココルチコイド投与前の血糖値よりも有意に増加したが、24 時間後の血糖値は投与前に測定した血糖値に回帰した。Glu 負荷時および絶食時の血糖値はグルココルチコイド投与で一時的に増加するが投与前の値に回帰するため、グルココルチコイドは Glu 代謝に影響を及ぼさほどの作用はないと報告している。本実験では Pellacani ら[37]の実験よりもラットへのステロイド投与量は少なく、また FDG 投与直前は Dex 投与後 4 時間であるが Dex 群の血糖値は Cont 群よりも有意な増加を認め、ステロイドは Glu 代謝に影響を与えない[1, 37]ことから、この血糖値の上昇は Dex による血漿 Glu の増加に起因[1, 7, 50, 54]すると推察されるが、その機序は明らかにされていない。

Dex の作用である G-6-Pase 活性増加および GLUT への Glu 結合阻害が知られる[13, 38]が、血球の SUV において Cont 群と Dex 群の間に有意な差が認められた測定時間は無い。したがって Dex は血球における FDG 集積には影響を与えないと考えられ、また Dex は Glu 代謝には影響を及ぼさない[37, 54]ため、血糖値上昇の原因がこれらの作用によるものでも、また Dex による GLUT 発現が増加したことにも起因しないと考えられる。

## 3. 結論

本研究は *in vivo* において腹水中に AH109A を自由細胞として浮遊させることにより、腫瘍組織の中に存在する細胞に対してではなく AH109A 細胞単独の FDG 集積への Dex の影響を調べた。

その理由は、原澤と内田ら[15, 52]による *in vivo* で AH109A を用いて作成した固形腫瘍の研究結果では、Dex

の作用により腫瘍結節における FDG 集積は Cont 群と比較して約 0.6 倍の SUV を示し、この原因としては、村上[30]の *in vitro* では AH109A の FDG 集積には Dex は影響を及ぼさないという結果から、Dex が腫瘍結節の中の間質に存在するマクロファージ、好中球、線維芽細胞などの非腫瘍構成成分における FDG 集積を抑制した可能性が考えられるためである。

本研究の結果、*in vitro* における村上の実験結果[30]と同じく AH109A の FDG 集積には Dex は影響を及ぼさないというものであった。これより *in vivo* で作成した腫瘍結節に存在する腫瘍細胞の FDG 集積に対しても Dex は影響しないことが示された。ラット腹腔内に貯留している腹水には、マクロファージやリンパ球などの非腫瘍構成成分が存在していても腫瘍細胞に比べて鏡検で確認する事が出来ない程少数だったことから、腹水中のこれらの FDG 集積に対する Dex の効果は無視し得ると思われる。

Dex は AH109A への FDG 集積を抑制しなかったけれども、血漿の FDG 集積に対して Dex は影響を与えた。AH109A の FDG 集積は Cont 群と Dex 群の間に有意差が認められず、また各群内において経時的变化も認められないが、Dex 群では血漿における SUV に経時的に有意な減少が認められ、したがって Dex により血球と AH109A 以外の組織へと FDG は取り込まれたのではないかと推察される。血漿内の FDG は Dex 投与により経時的に減少し、血糖値は血液採取群の Cont 群・Dex 群において FDG 投与直前よりも投与後に上昇している事については、Dex は血漿 Glu と肝細胞からの Glu 流出を全体的に増加させる[1, 7, 50, 54]と示されているが、その詳細は不明である。

#### 4. 今後の課題

本研究で用いたラットは腫瘍細胞を移植し体内での腫瘍細胞の増殖により貧血を呈し、よって血管は細く尾静脈以外の血管を実験で用いる事は困難であった。このため、血液の FDG 集積を調べる際、血液採取に用いた血管は FDG 投与部位と同じ尾静脈を用いた。また、血液の FDG 集積を経時的に観察するため、毎回同じ尾静脈でもその都度穿刺部位を変えたが、その血液成分が全身を循環している血液と同じであるか疑問が残る。

しかしながら、Cont 群・Dex 群共に血液における平均の SUV が Cont 群・Dex 群共に腹水における平均 SUV と同程度の値を示したので、FDG は尾静脈内への投与後 30 分で全身循環している事が予測され、FDG 投与部位と採血部位が同じでも FDG の集積を評価するには大きな問題はないと思われる。

ラット肝癌の HK 活性は正常肝組織よりも 100 倍以上高く、他の糖新生酵素よりも HK 活性の相対的増加は 8 倍を超える[34, 46]。HK 活性が増加すると腫瘍細胞の Glu 輸送も増加する[46]。Glu と FDG の細胞内取り込みには GLUT が関係し、腫瘍細胞表面では正常な細胞と比べて過剰な GLUT の発現が確認されている[25]。そのサブタイプのうち GLUT-1、-3、および HK-II の発現レベルが腫瘍塊では中心領域において高く FDG の集積も高い事と一致[61]し、他のサブタイプよりも GLUT-1 が FDG 集積に重要であると報告されている[17, 29, 31, 59]。

本実験では血液に存在する血球(赤血球)、腹水と腹水細胞分画の AH109A における HK 活性について、SUV の時間変化から間接的に観察したため、血液と AH109A における FDG の取り込みに関与する GLUT とその集積に重要な HK について活性がどの程度かは不明である。また、内田[15, 52]らが作成した腫瘍結節に含まれるマクロファージや好中球などの非腫瘍構成成分の GLUT 発現および HK 活性の詳細についても不明である。これらを調べるためには、ラットに腫瘍塊を作成し、摘出・組織切片にした後、ARG と GLUT および HK について免疫染色の両方をすることにより明らかになるとと思われる。そして Dex による血漿からの FDG の流出と血糖値との関係についても本研究では個体数が少ないことも一理あるため、さらなる実験により個体数の検討も期待される。

本研究で用いた腫瘍細胞 AH109A と赤血球における GLUT 発現と HK 活性について更なる研究により、それぞれの SUV の相違の原因について解明されるだろう。

## V. 要約

$^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose(FDG)はグルコーストランスポーター(GLUT)とヘキソキナーゼ(HK)を介して細胞内に蓄積するために悪性腫瘍の原発巣および全身性の転移分布を高感度に反映する放射性マーカーとして臨床に利用される一方で、炎症部位にも高集積するために誤診の可能性がある。これまでの本研究室の研究ではデキサメサゾン(Dex)投与が、*in vivo* で作出した化学性炎症と腫瘍結節中の FDG 集積(standardized uptake value : SUV)を有意に抑制した一方で、*in vitro* における腹水中の AH109A に対する速度論的な解析では、有意な影響を与えなかった。本研究では *in vivo* でラット (Donryu、5 週齢、雄 n=28) 腹水中の AH109A、赤血球、血糖値に対する Dex の影響を比較・検討した。ラット腹腔内に AH109A ( $3 \times 10^7$  個/2ml) を接種 8 日後に Dex (1mg/kg、ip; Dex 群)または生理食塩液 (1mg/kg、ip; Cont 群)を投与し、その 4 時間後に FDG (約 5 MBq) を尾静脈内投与した。その 30、60、90、120 分後に血液および腹水を採取し、血液(血球・血漿)、腹水およびその細胞・液体分画それぞれの FDG 濃度を測定した。採血時には Ht および血糖値もあわせて測定した。

Cont・Dex 両群において、腹水とその細胞・液体分画の SUV は共に 90 分後まで単調に増加しプラトーに達したがどの時間においても両群に有意差は認められなかった。一方、Cont 群の血漿中 FDG 濃度は二相性の消失過程を示し、投与後 90 分に消失相に移行していたことから、腹水中への FDG の移行は血漿中 FDG の分布相の終了にほぼ一致したことが示された。Dex 群では血漿からの FDG 消失速度が投与後 90 分以降において Cont 群よりも速く、各時間の平均 SUV が Cont 群と比較して低下し僅かな分布容の増加が観察され、またこれは Dex 群内で時間経過と共に血液、血漿、血球における SUV に有意な低下が認められたことから確認できる。さらに腹水中の AH109A への FDG 濃縮比は約 260 倍、血液中の血漿に対する血球への濃縮比は 1.4 倍であり、いずれも Dex に影響されなかった。これらのことから、AH109A には高い FDG 集積能力 (HK 活性または Glu 要求量) が示され、これは昨年 *in vitro* の実験である村上の結果を *in vivo* の条件で支持したが、これまで AH109A の結節性腫瘍への FDG 集積に対して、Dex により SUV が低下するという藤山・原沢・内田らが観察した現象とは異なるものであった。従って FDG 集積に関し、AH109A の結節性腫瘍と腹水中腫瘍で認められた大きな相違は、腫瘍性結節に存在する炎症性細胞等の存在の有無による相違に起因し、AH109A に対する Dex の直接的作用ではないことが示された。

本研究では SUV の経時的変化から腫瘍と血液における GLUT あるいは HK の発現と活性を間接的に観察したため、これらについては明確に判断する事は出来ないので、オートラジオグラフィと免疫染色を用いてそれぞれの発現強度を数値化、あるいは高速液体クロマトグラフィを用いて本研究で使用した AH109A における HK 活性を調べる必要があると思われる。

## 参考文献

1. Bady, I., Zitoun, C., Guignot, L. and Mithieux, G. 2002. Activation of liver G-6-Pase in response to insulin-induced hyperglycemia or epinephrine infusion in the rat. *Am. J. Endocrinology and Metabolism* 282 (4) : E905-E910.
2. Bassett, C. L. M., Daniel, G. B., Bochsler, P. N., Legendre, A. M., Smith, G. T. 2002. Characterization of uptake of 2-Deoxy-2- $^{18}\text{F}$ Fluoro-D-glucose by Fungal-Associated Inflammation : The Differential Uptake Ratio for *Blastomyces*-Associated Lesions is as High as for Lymphoma and Higher than for Turpentine Abscesses in Experimentally Induced Lesions in Rats. *Molecular Imaging and Biology* 4 (3) : 193-200.
3. Bassett, C. L. M., Daniel, G. B., Legendre, A. M., Bochsler, P. N., Smith, G. T. 2002. Characterization of Uptake of 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ Fluoro-D-Glucose by Fungal-Associated Uptake Value is Greater for Lesions of Blastomycosis than for Lymphoma in Dog with Naturally Occurring Disease. *Molecular Imaging and Biology* 4 (3) : 201-207.
4. Brown, R. S., Leung, J. Y., Fisher, S. J., Frey, K. A., Ethier, S. P. and Wahl, R. L. 1995. Intratumoral Distribution of Tritiated Fluorodeoxyglucose in Breast Carcinoma: I. Are Inflammatory Cells Important? *The Journal of Nuclear Medicine* 36 (10) : 1854-1861.

5. Brown, R. S., Leung, J. Y., Fisher, S. J., Frey, K. A., Ethier, S. P., Wahl, R. L. 1996. Intratumoral distribution of tritiated-FDG in breast carcinoma: correlation between Glut-1 expression and FDG uptake. *The Journal of Nuclear Medicine* 37 (6) : 1042-1047.
6. Caracó, C., Aloj, L., Chen, L. Y., Chou, J. Y. and Eckelman, W. C. 2000. Cellular Release of [<sup>18</sup>F]2-Fluoro-2-deoxyglucose as a Function of the Glucose-6-phosphatase Enzyme System. *The Journal of Biological Chemistry* 275 (24) : 18489-18494.
7. Coderre, L., Vallega, G. A., Pilch, P. F., Chipkin, S. R. 1996. In vivo effects of Dexamethasone and sucrose on glucose transport (GLUT-4) protein tissue distribution. *Am. J. Physiol. Endocrinology and Metabolism* 271 (4 Pt 1) : E643-648.
8. Darnell, J. E., Lodish, H. F. 1990. Transport across Cell Membranes. pp.531-582. *Molecular Cell Biology* 2nd ed. SCIENTIFIC AMERICAN BOOKS.
9. De Groot, M., Meeuwis, A. P., Kok, P. J., Coretens, F. H., Oyen, W. J. 2004. Influence of blood glucose level, age and fasting period on non-pathological FDG uptake in heart and gut. *Eur. J. Nucl. Mol Imaging*. 32 (1) : 98-101.
10. Di Chiro, G., DeLaPaz, R. L., Brooks, R. A., Sokoloff, L., Kornblith, P. L., Smith, B. H., Patronas, N. J., Kuffa, C. V., Kessler, R. M., Johnston, G. S., Manning, R. G., Wolf, A. P. 1982. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by 18F fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 32 (12) :1323-1329.
11. 福田寛・吉岡清郎・井戸達雄. 1983. <sup>18</sup>F-FDG による腫瘍診断の基礎的研究 癌と炎症の鑑別診断. *核医学* 20 (8) : 1189-1192.
12. Gallagher, B. M., Fowler, J. S., Guttererson, N. I., MacGregor, P. R., Wan, C. N., Wolf, A. P. 1978. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [<sup>18</sup>F]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *The Journal of Nuclear Medicine* 19 (10) : 1154-1161.
13. Garland, R. C. 1986. INDUCTION OF GLUCOSE 6-PHOSPHATASE IN CULTURED HEPATOMA CELLS BY DEXAMETHASONE. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 139 (3) : 1130-1134.
14. Haaparanta, M., Paul, R., Grönroos, T., Bergman, J., Kämäräinen, E., Solin, O. 2003. Microdialysis and 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) : A study on insulin action on FDG transport, uptake and metabolism in rat muscle, liver and adipose tissue. *Life Science*. 73 (11) : 1437-1451.
15. 原澤菜穂子・内田兼司・夏堀雅宏・畠山智・二ツ川章二・寺崎一典・山口慶一郎・佐野忠士・伊藤伸彦. 2003. ラット皮下炎症および腫瘍への <sup>18</sup>F-FDG 集積に対する抗炎症薬の影響. NMCC 共同利用研究成果報文集 11 : 287-306.
16. Higashi, T., Tamaki, N., Honda, T., Trizuka, T., Kimura, T., Inokuma, T., Ohshio, G., Hosotani, R., Imamura, M. and Konishi, J. 1997. Expression of Glucose Transporters in Human Pancreatic Tumors Compared with Increased FDG Accumulation in PET Study. *The Journal of Nuclear Medicine* 38 (9) : 1337-1344.
17. Higashi, T., Tamaki, N., Torizuka, T., Nakamoto, Y., Sakahara, H., Kimura, T., Honda, T., Inokuma, T., Katsushima, S., Ohshio, G., Imamura, M. and Konishi, J. 1998. FDG Uptake, GLUT-1 Glucose Transporter and Cellularity in Human Pancreatic Tumors. *The Journal of Nuclear Medicine* 39 (10) : 1727-1735.
18. Ichiya, Y., Kuwabara, Y., Sasaki, M. 1996. FDG-PET in infectious lesions:the detection and assessment of lesion activity. *Annals of Nuclear Medicine* 10 (2) : 185-191.
19. 板倉智敏・後藤直彰. 1994. 腫瘍. pp.165-225. *動物病理学総論*(日本獣医病理学会編)、文永堂出版、東京.
20. Kubota, K. 2001. From tumor biology to clinical PET : A review of positron emission tomography (PET) in oncology. *Annals of Nuclear Medicine* 15 (6) : 471-486.
21. 窪田和雄. 2002. 広がる PET の臨床応用 : 悪性腫瘍, 良性と悪性との鑑別に威力 ; CT・MRI 上回る診断精度. *Nikkei Medical* 12 : 133-135.
22. Kubota, K., Itoh, M., Ozaki, K., Ono, S., Tashiro, M., Yamaguchi, K., Akaizawa, T., Yamada, K. and Fukuda, H. 2001. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *The Journal of Nuclear*

*Medicine* 28 (6) : 696-703.

23. Kubota, K., Matsuzawa, T. and Ido, T. 1990. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography. *The Journal of Nuclear Medicine* 31 (12) : 1927-1933.
24. Kubota, R., Yamada, S., Kubota, K., Tamahashi, N. and Ido, T. 1992. Quantitative microautoradiographic study of <sup>18</sup>F-FDG distribution in mouse intratumoral cellular elements. *CYRIC annual report1992*:
25. Kurokawa, T., Yoshida, Y., Kawahara, K., Tsuchida, T., Okazawa, H., Fujibayashi, Y., Yonekura, Y. and Kotsuji, F. 2004. EXPRESSION OF GLUT-1 GLUCOSE TRANSFER, CELLULAR PROLIFERATION ACTIVITY AND GRADE OF CORRELATE WITH [F-18]-FLUORODEOXYGLUCOSE UPTAKE BY POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN EPITHELIAL TUMORS OF THE OVARY. *Int. J. Cancer*. 109 (6) : 926-932.
26. Lehninger, A. L., Nelson, D. L., Cox, M. M. 溶質の膜輸送 pp.353-356 レーニンジャーの生化学 (上) 第2版 (山科郁夫監・川寄敏祐編) 廣川書店、東京.
27. Livingston, J. N. and Lockwood, D. H. 1975. Effect of Glucocorticoids on the Glucose Transport System of Isolated Fat Cells. *The Journal of Biological Chemistry* 250 (21) : 8353-8360.
28. 箕迫義人・根本昌宏・猪野宣人・白神宜文・倉見美規. 2003. 糖代謝型腫瘍イメージング剤[<sup>18</sup>F]-FDG{2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース(<sup>18</sup>F)}の細胞内取り込みに関する研究. *核医学* 40 (1) : 23-30.
29. Mochizuki, T., Tsukamoto, E., Kuge, Y. Kanegae, K., Zhao, S., Hikosaka, K., Hosokawa, M., Kohanawa, M. and Tamaki, N. 2001. FDG Uptake and Glucose Transporter Subtype Expressions in Experimental Tumor and Inflammation Models. *The Journal of Nuclear Medicine* 42 (10) : 1551-1555.
30. 村上寧. 2004. ラット腹水肝癌 AH109A における細胞内糖輸送の速度論的解析. 北里大学学士論文.
31. 武藤寿法・村上寧・夏堀雅宏・島山智・ニツ川章二・寺崎一典・山口慶一郎・佐野忠士・伊藤伸彦. 2003. 腫瘍細胞および炎症性細胞における <sup>18</sup>F-FDG の細胞内取り込み特性. *NMCC 共同利用研究成果報文集* 11 : 308-323.
32. 中本裕士. 2003. 腫瘍 PET : 入門から PET/CT まで. *日本医放会誌*. 63 : 285-293.
33. Nakamoto, Y., Higashi, T., Sakahara, H., Kogire, M., Doi, R., Hosotani, R., Imamura, M., Konishi, J. 2000. Delayed <sup>18</sup>F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Scan for Differentiation Between Malignant and Benign Lesions in the Pancreas. *American Cancer Society* 89 (12) : 2547-2554.
34. Nakashima, R. A., Paggi, M. G., Scott, L. T., Pederson, P. L. 1998. Purification and characterization of a bindable form mitochondrial bound hexokinase from the highly glycolytic AS-30D rat hepatoma cell line. *Cancer Research* 15 (48) : 913-919.
35. 太田邦夫・山本正・杉村隆・菅野晴夫. 1981. D. 癌の転移と浸潤. pp.73-92. *癌の科学* 第1巻 癌の生物学. 南江堂、東京.
36. 岡田節人. 1980. 2. ガン細胞と正常細胞と区別するもの. pp.21-48. *がん細胞—その奇妙なふるまい*. 東京大学出版会、東京.
37. Pellacani, A., Fornengo, P., Bruno, A., Ceruti, C., Mioletti, S., Curto, M., Rinaudo, M. T., Pagano, G. and Cavallo-Perin, P. 1999. Acute methylprednisolone administration induces a transient alternation of glucose tolerance and pyruvate dehydrogenase in humans. *European Journal of Clinical Investigation* 29 (10) : 861-867.
38. Plagemann, P. G. W. and Renner, E. D. 1972. GLUCOCORTICOIDS: COMPETITIVE INHIBITION OF GLUCOSE TRANSPORT. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 46 (2) : 816-823.
39. Rohren, E. M., Provenzale, J. M., Barboriak, D. P., Coleman, R. E. 2003. Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing wholebody staging of non-central nervous system malignancy. *Radiology* 226 (1) : 181-187.
40. 佐々木雅之. 2001. 腫瘍 FDG-PET の臨床. *日本医放会誌*. 61 (8) : 14-20.
41. Sasaki, M., Ichiya, Y., Kuwabara, Y. 1990. Ringlike uptake of [<sup>18</sup>F]FDG in brain abscess:A PET study. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 14 (3) : 486-487.

42. 佐藤博. 1969. b. ラットの腹水腫瘍. pp.485-499. 実験腫瘍学. 宮川正澄・螺良義彦. 朝倉書店、東京.
43. 佐藤春郎・井坂英彦・黒木登志夫. 1982. C. 移植率と宿主の寿命—腫瘍細胞の増殖速度. pp.81-92. がん細胞. 中外医学社、東京.
44. Shozushima, M., Tsutsumi, R., Terasaki, K., Sato, S., Nakamura, R. and Sakamaki, K. 2003. Augmentation effects of lymphocyte activation by antigen-presenting macrophages on FDG uptake. *Annals of Nuclear Medicine* 17 (7) : 555-560.
45. Shreve, P. D. 1998. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 25 (3) : 259-264.
46. Smith, T. A. 2000. Mammalian Hexokinases and their abnormal expression in cancer. *British Journal of Biomedical Science* 57 (2) : 170-178.
47. Stahl, A., Ott, K., Weber, W. A., Becker, K., Link, T., Siewert, J. R., Schwaiger, M., Fink, U. 2003. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 30 (2) : 288-295.
48. Sugawara, Y., Braun, D. K., Kison, P. V., Russo, J. E., Zasadny, K. R., Wahl, R. I. 1998. Rapid detection of human infections with fluorine-18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 25 (9) : 1238-1243.
49. 高田寛治. 1987. 2. 薬物動態学的2-コンパートメント・モデル. pp.51-76. 薬物動態学—基礎と応用—, 薬業時報社、東京.
50. Thompson, M. D., Gallagher, W. J., Iaizzo, P. A., Lanier, W. L. 2000. The Effect of Chronic Dexamethasone-induced Hyperglycemia and Its Acute Treatment with Insulin on Brain Glucose and Glycogen Concentrations in Rats. *Anesthesiology* 93 (5) : 1279-1284.
51. 鳥塚莞爾. 1997. 基礎と測定. pp.7-51. クリニカルPET.臨床応用のためのガイドブック、先端医療技術研究所、東京.
52. 内田兼司. 2004. オートラジオグラフィによるラット皮下炎症および腫瘍への<sup>18</sup>F-FDG集積に対するデキサメサゾンの影響. 北里大学学士論文.
53. van Waarde, A., Cobben, D. C. P., Suurmeijer, A. J. H., Mass, B., Vaalbug, W., de Vries, F. J., Jager, P. L., Hoekstra, H. J. and Elsinga, P. H. 2004. Selectivity of 18F-FLT and 18F-FDG for Differentiation Tumor from Inflammation in Rodent Model. *Journal of Nuclear Medicine* 45 (4) : 695-700
54. Wajngot, A., Khan, A., Giacca, A., Vranic, M. and Efendric, S. 1990. Dexamethasone increases glucose cycling, but not glucose production, in healthy subjects. *Am. J. Endocrinology and Metabolism* 259 (22) : E626-E632.
55. Wudel, L. J. Jr., Delbeke, D., Morris, D., Rice, M., Washington, M. K., Shyr, Y., Pinson, C. W., Chapman, W. C. 2003. The role of [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *Am. Surg.* 69 (2) : 117-124.
56. Wyss, M. T., Weber, B., Honer, M., Späth, N., Ametamey, S. M., Westera, G., Bode, B., Kaim, A. H., Buck, A. 2004. <sup>18</sup>F-choline in experimental soft tissue infection assessed with autoradiography and high-resolution PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 31 (3) : 312-316.
57. Younes, M., Lechago, L. V., Somoano, J. R., Mosharaf, M., Lechago, J. 1996. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in human cancers. *Cancer Research* 56 (1) : 1164-1167.
58. Zhao, S., Kuge, Y., Tsukamoto, E., Mochizuki, T., Kato, T., Hikosaka, K., Hosokawa, M., Kohanawa, M., Tamaki, N. 2001. Effects of insulin and glucose loading on FDG uptake in experimental malignant tumours and inflammatory lesions. *European Journal of Nuclear Medicine*. 28 (6) : 730-735.
59. Zhao, S., Kuge, Y., Tsukamoto, E., Mochizuki, T., Kato, T., Hikosaka, K., Nakada, K., Hosokawa, M., Kohanawa, M. and Tamaki, N. 2002. Fluorodeoxyglucose uptake and glucose transporter expression in experimental inflammatory lesions and malignant tumors: effects of insulin and glucose loading. *Nuclear Medicine*

*Communications* 23 (6) : 545-550.

60. Zhao, S., Kuge, Y., Nakada, K., Mochizuki, T., Takei, T., Okuda, F. and Tamaki, N. 2004. Effect of steroids on [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose uptake in an experimental tumour model. *Nuclear Medicine Communications* 25 (7) : 727-730.
61. Zhao, S., Kuge, Y., Mochizuki, T., Takahashi, T., Nakada, K., Sato, M., Takei, T. and Tamaki, N. 2005. Biologic Correlates of Intratumoral Heterogeneity in <sup>18</sup>F-FDG Distribution with Regional Expression of Glucose Transporters and Hexokinase-II in Experimental Tumor. *The Journal of Nuclear Medicine*. 46 (4) : 675-682.

## Effect of Dexamethasone injection on $^{18}\text{F}$ -FDG intracellular uptake in rat ascites hepatoma AH109A and rat erythrocyte

Kengo Yamamoto <sup>1)</sup>, Miri Maruyama <sup>1)</sup>, Masahiro Natsuhori <sup>1)</sup>  
Kazunori Terasaki <sup>2)</sup>, Satoru hatakeyama <sup>3)</sup>, Shoji Futatsugawa <sup>4)</sup>  
Keiichiro Yamaguchi <sup>5)</sup>, Tadashi Sano <sup>1)</sup> and Nobuhiko Ito <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Kitasato University, School of Veterinary Medicine and Animal Sciences,  
Higashi 23-35-1, Towada, Aomori 034-8628, Japan

<sup>2)</sup> Cyclotron Research Center, Iwate Medical University,  
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

<sup>3)</sup> Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association,  
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

<sup>4)</sup> Radioisotope section, Japan Radioisotope Association  
2-28-45 Honkomagome, Bunkyo, Tokyo 113-8941, Japan

<sup>5)</sup> Sendai Kousei Hospital,  
4-15 Hirosecho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-0873, Japan

### Abstract

This study was undertaken to compare the intracellular uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDG into rat ascites hepatoma cell (AH109A) and erythrocyte under the effect of dexamethasone (DEX) injection in rat. The ascites hepatoma cells ( $3 \times 10^7$  cells/2ml) were intraperitoneally injected to rats (Donryu, 5wk, n=28) 8 days prior to the study.  $^{18}\text{F}$ -FDG (5MBq) was intravenously injected after the DEX (1mg/kg, ip) or saline injection. Then 30, 60, 90 min after the  $^{18}\text{F}$ -FDG injection, peritoneal fluid and blood was taken for the evaluation of intracellular  $^{18}\text{F}$ -FDG. There was significant accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG in AH109A which was 260 times of the extracellular  $^{18}\text{F}$ -FDG concentration in peritoneal fluid. On the other hand, there was only 1.4 times of accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG in the rat erythrocytes. However there was no effect of *in vivo* DEX injection on  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation. Therefore there was discrepancy of  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation between in the ascites AH109A and its tumor nodule in relation to the effect of DEX. In this study, it was supported the idea that since there were little inflammatory cells in the ascites, this result supported the idea that the  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation will be affected by DEX only if there is inflammatory process in this tumor.