

# 分子イメージングと画像診断

永澤 清・新井 教郎

## Molecular and Diagnostic Imaging

Kiyoshi NAGASAWA and Norio ARAI

Molecular imaging (MI) has been argued from various points of view. Because there are a number of imaging techniques which are different in mechanism and the targets, the term "MI" has not yet been precisely defined. In this article, however, we define it as method which detects molecular behavior *in vivo* and review clinical diagnostic imaging used both in basic medical science and preclinical fields from view point of imaging technique. In addition, Positron Emission Tomography (PET) is outlined as a common methodology.

**Key words:** molecular imaging, *in vivo*, PET, preclinical imaging, diagnostic instrument

### 1. イメージングの要件

#### 1.1 画像の成立要素

イメージングを行う場合の必要要素は一般光学カメラと同様に考えられる。必要な要素は、検出信号の強度と、強度のある信号を配置して画像をつくる場合に大事なコントラストの存在である。光学カメラは光量（信号量）が少なくと写真がうまく写らないのと同様に、生体イメージングでも信号強度が少ないと信号と雑音比の差がつかず画像化が難しく、画像として使えない。イメージング技術は多々開発されているが、使用する電磁波と信号特性により信号強度は異なる。電磁波は物質に向けられると、透過、吸収、反射、散乱、発光を起こす。各イメージング手法では、これらの現象のなかで強い強度をもつ信号を生体イメージングに使用している。コントラストをつける要素はさまざまであり、現在の医用イメージングや *in vivo* イメージングで使用されているコントラスト要因を表1に示す。

#### 1.2 イメージング手法

図1は、生体の観測を目的としたイメージング方法を、横軸に周波数をおいて記述してある。現在の分子イメージングとして使用されている方法をいくつか挙げて、表1のコントラスト要素・要因との関係を説明する。PETは

emission, 蛍光イメージングは fluorescence, luminescence, 近赤外イメージング (NIR) は absorption などとなるが、MR イメージングの場合は表1のコントラスト要素・要因のさまざまなものを使用可能である。MRの基本的な信号はRFエネルギーを吸収した際に磁化ベクトルをアンテナで検出するが、その副産物として、分子構造の違いからの共鳴周波数の違いや、さらに温度変化を原因とする周波数シフト量、遷移エネルギーも出力も分子構造により遷移に要する時間の違い、すなわち緩和時間の違いなど、各種のコントラスト要素が利用できる。MRを例にとって、内因性と外因性のコントラストの例を説明する。susceptibilityという要素が、内因性、外因性の両方に記載してある。この要素をここでは、MR信号の常磁性物質に対する感受性と、簡単に説明する。内因性の susceptibilityによるコントラストとは、たとえば治療した歯にかぶせた金属の周囲は、常磁性金属の影響でMR信号は低くなる（画像は暗くなる）。この原理を外因性コントラストとして使用したのが、陰性MR造影剤である。体外から造影効果を期待して注入し、コントラストをつけるのに使われる。マンガンや鉄を使用し、鉄製剤としては (ultra) super paramagnetic iron oxide (SPIOやUSPIO) が臨床

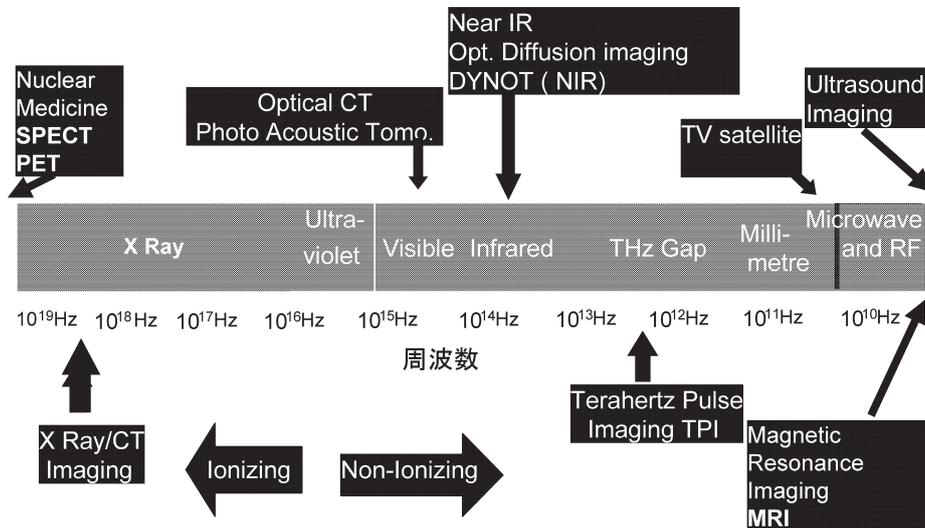


図1 電磁波・周波数・イメージング方法.

表1 イメージングのコントラスト要素や要因.

内因性のコントラスト	外因性のコントラスト
Absorption	Absorption
Reflection	Reflection
Transmission	Emission
Relaxivity	Relaxivity
Susceptibility	Susceptibility
Diffusion of water	Isotope spectra
Spectral distribution	Fluorescence
Temperature	Luminescence
Impedance	Extracellular pH
Frequency shift	Saturation transfer

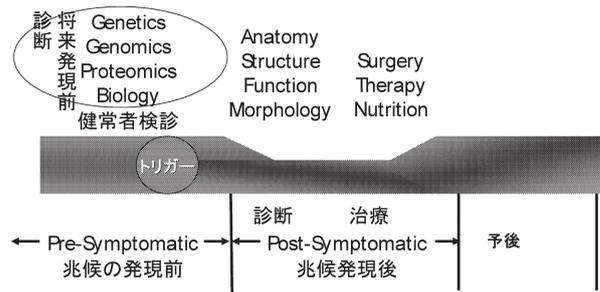


図3 臨床における画像診断の現在と将来の役割セグメント考察.

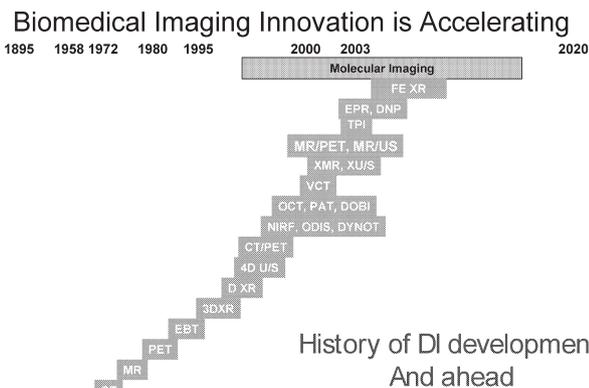


図2 画像診断技術の歴史.

使用を対象に供給が始まっていたり、臨床試験中である。さらには、生体機序の解明に、ナノ粒子として生体への導入が可能な鉄製剤を使用した研究も盛んである<sup>1)</sup>。

## 2. 臨床イメージング装置

### 2.1 臨床画像装置 (diagnostic imaging: DI) 概観

イメージング手法は、臨床の現場で多用されてきており、その使用量と用途は増加している。周知のごとく、日本では皆保険制度の社会医療保険が定着し、世界のなかでも模範的な医療を実施している。現在の画像利用は、大きく分けて、形態画像の利用と機能画像の利用に分かれる。画像診断技術は図2に、その進展の歴史を示す。「レントゲン撮影」というよび方で親しまれているX線が、体のなかを透過する透過画像を解剖学的に使用することから出発し、現在までさまざまな画像診断方法が開発されてきた。例としては、後述するX線CT装置(CT)がある。イメージングの使用は、図3の医療の流れをモデル化して説明したなかにもあるように、疾病を認識できない段階で検診というシステムで診断機器として使われている。臨床現場では、疾病の兆候が発現した後、疾病診断や病期診断として使用される。さらに、診断ができた後、治療の流れのなかでも使用される。たとえば、外科手術のときに健常

な体内組織を可能な限り損傷させないための有効な情報として、三次元画像による視覚的な疾病部分と健全な重要な組織、たとえば動脈血管との位置関係などを情報として外科医に供給する。外科医が術中に損害を最小限に抑える術技を行うために欠くことができなくなっているし、患者のほうの quality of life (QOL), すなわち予後の向上には大変役に立っている。さらに、すすんだイメージングの利用はイメージガイド下手術の開発にも及んでおり、場合によっては、術中に被術者のリアルタイムな画像を見ながら手術を行うことが盛んに研究されている (Computer Assisted Radiology and Surgery International Congress and Exhibition, <http://www.cars-int.org/>)。

現在医療現場で社会診療保険に適用使用されている DI は、X 線透過光利用型、 $\gamma$  線放射光利用型、超音波反射光利用型、核磁気共鳴利用の 4 つの種類が多用されている。このほかに、一部医療で利用されていたり、開発中であつたりするものもある。

X 線 computed tomography (CT) の出現で人体の輪切り画像が高速に取得できるようになり、取得時間の高速化で、体の内外の動きからくるピントぼけが少なくなった。それに伴い、拍動する心臓が見える画像が撮影可能になり、呼吸を原因とする体の動きも止まって見えるなど、改善されてきた。CT だけでみれば、さらに高速化が進み、現在ではリアルタイムな心臓の特定部位での面画像も見え、さらには、最新の装置では検出器の多列化により 64 面が一度に撮れ、約 20 cm の大きさの心臓は、5 回の心拍動で心臓を四次元 (空間三次元と時間軸) で画像構築できる速さにまでなった。図 4 は、16 スライス多検出器型 CT による心臓の CT 撮影画像を再構築した四次元画像である。メインの冠状動脈が観察可能であり、三次元画像を回転させることにより血管の狭窄までが診断できる。

一方、レントゲンから始まった X 線を使用する画像診断装置は被害が少ないとはいえ、体に害のある X 線を使うため、害のより少ない画像診断が望まれてきた。X 線を使用しない臨床イメージングとして、超音波画像診断装置 (US) や核磁気共鳴断層 (MRI) も多用されるが、おのおの得手不得手があり、臨床の現場ではそれらを診断対象に向けて使い分けている。

## 2.2 医用画像診断装置の社会的役割と医療のなかでの社会的運用

医用である機器、装置は生体への使用、ヒトへの適用の場合には特に安全性を考慮に入れる必要もあるし、社会医療保険運用上のルールも必要である。

周知のごとく、行政主導のルールおよび、その運用が実

行されている。安全性を考慮に入れた装置、機器のクラス分けがされており、ちなみに画像診断装置の例で、X 線装置、CT 装置、MR 装置、核医学装置などは、クラス II という区分で申請による許可により市場に出すことができる (薬事法における承認)。

社会医療保険でこういった装置による検査料をカバーするためには、薬事法承認を受けるだけでなく、おのおの装置を使った検査内容についての保険適用の申請、許可が必要である。総医療費のなかに占める画像診断 (DI) の比率を、厚生労働省統計の社会医療診療行為別調査からみることができる。その比率は、支払った診療報酬金額で、老人医療を除いた一般医療で全診療報酬支払額の 3.4% である (厚生労働省, 平成 13 年 6 月調査分, <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa01/kekka-1a.html>)。

## 3. 医療と分子イメージング

### 3.1 医療の要請としての分子イメージング

DI はさかんに使われており、医療費のなかでもそれはわかる。医療の問題点の解決がいま、分子イメージングに向けられているといっても過言ではない。解決すべき問題点は医療コストの低減、人類の疾病からの解放、平等な医療実現など、大きな課題が並ぶ。図 3 はヒトが疾病にかかり、治療し、予後の観察までを左から右にセグメントに分割した概念図である。図 3 にあるように、疾病が発現する前後で考えた場合、現在疾病診断を頼られている DI も所詮は疾病の兆候が発現した後の作業でしかない。起こってしまった病気を診断している。しかし、最近の生物科学の発展により、疾病発現の機序が理解できるようになり、遺伝子変異からのタンパク質出現から血管新生、がんの成長などが次々に判明してきた。遺伝子異常から mRNA による情報伝達でのタンパク質形成、免疫細胞へのトリガー、異常な抑制機構の発現など、疾病に移る過程での生体内の挙動を特定できるバイオマーカーが発見されてきた。こういったバイオマーカーを現在の DI の役割と結びつけることができれば、疾病の兆候発現以前に予言的な診断が可能と仮定でき、上述の現在抱える医療の問題点を解決できる可能性がある。

### 3.2 DI はバイオマーカーをイメージングできるか

基本的に、答えはイエスであるだろう。核医学装置と総称される PET や single photon emission CT (SPECT, 単光子放射型コンピューター断層撮影) などの放射性薬剤トレーサーを撮影し、イメージングを行う方法は大変感度が高く、PET は 10 ピコモルの濃度での検出能力がある。光イメージングも同様に感度が高い。MRI は感度が悪い

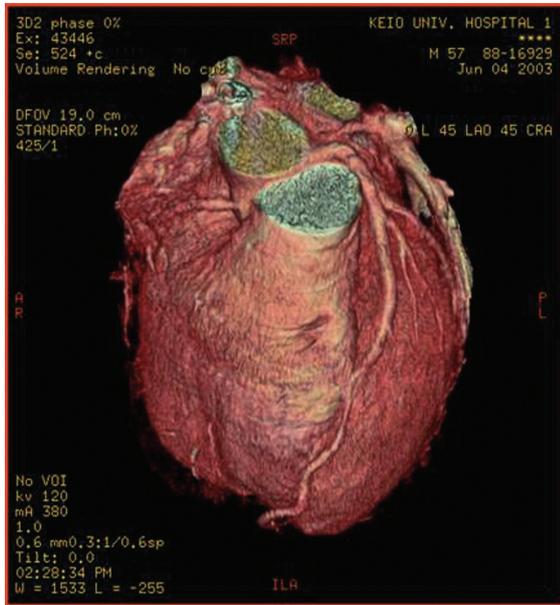


図4 CTによるヒト心臓三次元再構築画像(慶應義塾大学附属病院放射線診断科提供)。



図9 PETCT 臨床例(国立がんセンター東病院提供)。

が、ガドリニウムや鉄造影剤を使用すると40ミリモルの感度がある。これらのイメージング手法は生体内挙動である、糖代謝、アミノ酸代謝、細胞増殖、低酸素症、コリン作動系、リン酸化、オステロゲンやアンドロゲンレセプターの挙動などを直接、あるいは間接にイメージ化する。

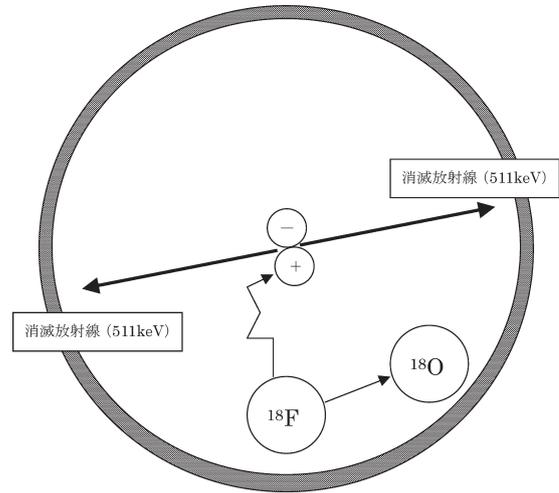


図5 PET 原理図。

## 4. 核医学装置

### 4.1 インビボ核医学診断

インビボ核医学診断は、放射性医薬品を患者に投与し、放射性医薬品から放出される $\gamma$ 線を検出する診断方法である。インビボ核医学診断には、単光子放射型コンピューター断層撮影(SPECT)と、陽電子(ポジトロン)放出核種を利用する断層映像法(PET)がある。SPECTは $\gamma$ 線放射核種で標識した薬剤を体内に投与し、体軸周囲から $\gamma$ カメラで計測し、コンピューターを用いて体内の放射分布画像を得る検査方法である。図5にその原理を示すように、PETはポジトロンの消滅により180度方向に放出される一対の消滅 $\gamma$ 線(511 keV)を同時計数法によって検出し、画像を得る検査方法である。PETは同時計数法を用いるため、SPECTより空間分解能が高く、体内吸収補正が正確にできるため定量にすぐれている特徴をもつ。

放射性医薬品に含まれる放射性核種は、放射能が自然に減衰してゆき体内から消失する。放出される放射線の量が半分になる時間を半減期という。インビボ核医学診断では、特に半減期が短い放射性核種が用いられている。SPECTで最も用いられている放射性核種はテクネチウム-99mであり、半減期は約6時間である。PETで用いられる放射性核種には、フッ素-18が110分、酸素-15が2分と、かなり短いものである。インビボ核医学診断によって患者は被ばくするが、急性の放射線影響の閾値を超えることはないので、急性放射線の影響が生じることはない。

### 4.2 SPECTの製剤

インビボ診断薬に用いられるSPECTの放射性核種は、人体に対する放射線の被ばく量をできるだけ低減するために、半減期が数時間から4日程度で、放出 $\gamma$ 線のエネルギー

ギーが80~510 keVの核種が用いられる。特に、テクネチウム-99m, ヨード-123, タリウム-201等が最近では多く使用されている。放射性医薬品は、これらの放射性核種に臓器特異的なリガンドを結合させて、脳、甲状腺、骨、心臓、肝臓、腎臓など多くの臓器の機能診断を可能としている。テクネチウム-99mにビスホスホネートを結合させると、骨代謝活性部位に集まり、前立腺がん、乳がんの骨転移の診断に利用されている。

特にヨード-123はハロゲンであり、低分子に直接標識ができる。脂肪酸や脳レセプター、ドーパミントランスポーターの標識体により、心臓脂肪酸代謝、てんかんやパーキンソン病といった脳変性疾患など、CTやMRIの形態診断では不可能な診断が可能となっている。

#### 4.3 PETの製剤

PETに用いられる放射性核種には、炭素、窒素、酸素、フッ素などの生体構成元素がある。放射性同位元素である炭素-11、窒素-13、酸素-15、フッ素-18などのポジロン放出核種は、サイクロトロンで生産でき、種々の生体活性物質やその誘導体、薬物薬剤などを直接標識することができるため、人体のいろいろな生化学的な情報や脳機能の動態挙動の診断に利用されている。グルコースのフッ素-18標識体であるFDG (F-18フルオロデオキシグルコース)は、生体内において糖代謝を反映し、腫瘍イメージング剤として用いられている。グルコースのヨード標識体では、ヨードが大きいためグルコース代謝の診断ができない。PETでは、これら生体構成元素の核種が利用できるため、治療薬の炭素の標識や生体活性物質の分子イメージング研究が行える。

#### 4.4 PET検査の流れ

実際にPETで使用される陽電子放出核種は、炭素-11、窒素-13、酸素-15、フッ素-18などの放射性同位元素

である。これらの特徴としては、生体構成元素であるため、観察したい分子を直接標識できるか、あるいは類似体であっても直接観察をしたい分子の生体内の挙動ときわめて近い状態がつかれる、という点であろう。また、抗体やタンパクなどの高分子物質からペプチド、糖、さらには水、ガスなどの低分子物質まで標識ができる点も利点といえよう。反面、これらの陽電子放出核種はいずれも半減期がきわめて短く、一般的なもののなかで最も半減期の長いフッ素-18であっても110分である。したがって、通常、これらの陽電子放出核種およびそれらで標識された物質の精製は、実験を行う施設内で行われることがほとんどであった。2005年8月よりF-18フルオロデオキシグルコース (F-18 FDG)の供給が一部地域で開始されるようになり、病態診断やPETを用いた検診を目的に臨床使用が可能となったが、使用可能な地域も量も制限があるうえ、供給可能な製剤もF-18 FDGのみであることから供給された標識薬剤を用いての分子イメージング研究、というのは現実的ではない。すなわち、PETを用いての分子イメージング

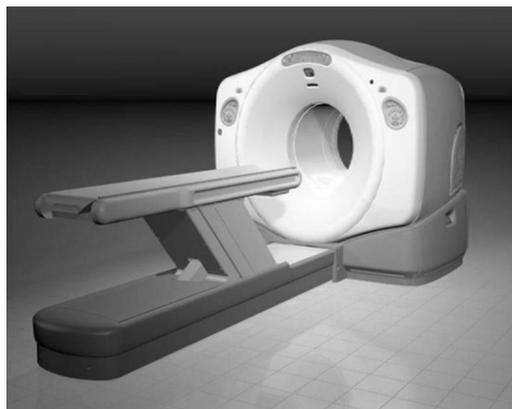


図7 臨床用PETCT装置。



図6 小動物用PETカメラ。

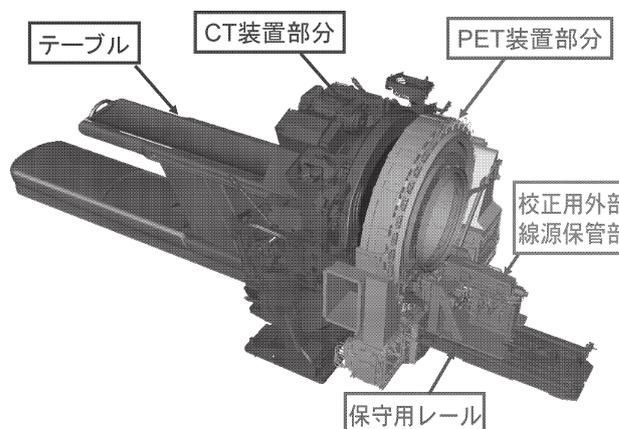


図8 ヒト臨床用PETCT装置の説明図。

研究では、いまだに陽電子放出核種生成用の小型加速器と陽電子放出核種から標識薬剤を精製する自動合成装置が必要となる。

#### 4.5 PET 装置

分子イメージングの高まりとともに、図6に製品の一例を示すように、動物用の画像診断装置が多く使用されるようになってきた。PETも例外でなく、バイオプローブの開発、検証や、それらの機序を利用した薬効試験など、用途は多々ある。

ヒト診断用のDIとしてのPETは2003年ごろより、PET単体だけでなく、装置の統合が成功し、解剖学的情報として優秀なマスクイメージを提供するCTが一体化された製品が主流である。図7にその例を示す。図8はPETCTの内部を簡単に説明するものであり、CTが前方に、PETが後方に位置し、患者を載せた1つのテーブルによりCTの撮影後、次にPETの撮影を行えることがわかる。このように患者の位置の誤差を少なくする機構があるが、さらに呼吸や心臓の拍動を原因とする体の微小な動きから起こるPETとCTの画像重ね合わせ位置のずれは、呼吸位相での位置合わせ補正や、心拍を同期した画像再構成などの工夫がある。CTからPETへと連続して取得されたイメージングデータは統合され、図9の例のように重ね合わせ画像となる。図9(86ページ)は四次元再構築画像であり、CTアンギオ(CTA)の立体画像にPETでの信号集積部位が特徴的に重ねられたものである<sup>2)</sup>。四次

元PETCT画像は生体内のCT解剖情報だけでなく、CT造影剤を時間変化とともに撮像して、CTアンギオ血管画像を四次元目の時間軸を含んだ情報として供給している。そこに青く着色されたF-18FDGの集積があわせられている。前述したように、術中に有用な参考情報となることが理解できる。

#### 5. ま と め

現在臨床現場で使用されているDIは、生物科学で究明されてきた生体機序の情報を反映し利用することで、分子イメージングの基盤的役割を担うと期待される。イメージングは、前臨床研究試験においては動物を対象とした生体機序の視覚化に使用され、また創薬研究開発においては、薬剤の有効性や安全性の検証のため、創薬のコスト削減も含めて使用されることが期待される。近い将来に、分子イメージングによって疾病兆候発現前の臨床診断の実現が期待される。

#### 文 献

- 1) M. Modo *et al.*: "Cellular MR Imaging," *Mol. Imaging*, 4, No. 3 (2005) 143-164.
- 2) K. Murakami *et al.*: "A new usage of PET/CT (CT angiography) for preoperative mapping on gastrointestinal tumor," *52nd Society of Nuclear Medicine Annual Meeting* (2005) Toronto, Canada, p. 419.

(2005年9月12日受理)