

出國報告(出國類別：開會)

參加 2008 年第九屆亞太核子醫學大會心得 報告

服務機關：三軍總醫院

姓名職稱：譚鴻遠醫師

派赴國家：印度(新德里)

報告日期：九十七年十一月十六日

出國時間：九十七年十月三十一日至十一月三日

摘要：

職目前於三軍總醫院核子醫學部暨正子中心服務，目前從事核醫分子影像、同位素治療及推廣癌症影像之臨床診治服務。此次參加 2008 年第九屆亞太核子醫學大會 (9th ASIA OCEANIA CONGRESS OF NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY)，於 2008 年 10 月 31 日~ 11 月 4 日(註：職因正子中心公務提前於 11 月 3 日離會返國)在印度新德里舉行，本次會議主要是提供亞太各國核醫工作人員相互交流之平台，一方面以各國研究成果促進影像醫學與同位素治療之進展，另一方面藉由各國遭遇之問題討論達到共識，或找尋解決之方案以提高核子醫學臨床服務與研究水準。另有系列教育課程內容針對傳統核子醫學影像及正子影像醫學研究發展之趨勢做一分析。

每四年一度的亞太核醫學大會今年由印度之核醫影像學術團體包括印度核醫學學會、印度醫學醫師協會、印度核醫心臟學學會等共同舉辦，會議中約有五百餘人參與，除了印度本土及亞洲各國核醫影像科醫師、相關醫技、科學家及產業人士外，歐、美參與人士亦近百人以上，我們中華民國台灣約 10 人與會，分別來自於國防醫學院暨三軍總醫院、台北榮總暨陽明醫學院、高雄榮總及核研所等單位，本次年會雖是印度之核醫學會主辦，但其政府包括衛生署與原子能主管單位都大力協辦，開會地點選在首都新德里的大使區之 Ashok 飯店，避開德里新舊雜陳之景觀，他們希望改變一般人對於印度比較落後，治安差的印象可見一般，不過當地的鄰近區域犯罪率不低，而且爆炸案頻傳，不適合隨處活動，倒是此行的一大憾事。

延續過去大會在以核醫腫瘤學、基礎核醫藥物學、核醫放射療法、核醫放射科學以及核醫儀器等主軸，從臨床應用到研究用途的正子議題，包括臨床醫師，放射技術人員，影像工

程人員到影像實驗室都於此學會有討論，而且有比較偏向分子影像方面的發展，大會共收到 467 篇論文摘要，口頭發表論文盡量減少重複之主題 而壁報論文則加入了電子形式的展出(也是該大會的首次創舉)，從展出的論文可以看出未來亞太地區核醫發展的趨勢以下列主題為範疇：正子分子影像、核醫心臟學、新放射製藥發展、核醫影像在藥物研發的應用、核醫在藥物遞送 (drug delivery)的促進。

目次

封 面		1
摘 要		2-3
目 次		4
本 文		5
目 的		5
過 程		5-11
心 得		12-15
建議事項		16

本文

1.目的

參加會議的主要目的是希望瞭解目前亞洲及太平洋區現行核子醫學的發展，並相互觀摩吸取相關醫技經驗，此外也藉大會平台讓鄰近國家對我們國內的核醫科技有所了解。

2.過程

三軍總醫院核子醫學部湛鴻遠醫師於 2008 年 10 月 31 日至 2008 年 11 月 3 日在印度新德里參加 2008 年第九屆亞太核子醫學大會 (9th ASIA OCEANIA CONGRESS OF NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY)，以下是會議結束後撰寫的回國報告。

每四年一度的亞太核醫學大會延續過去第一次在澳洲雪梨(1976)、接著菲律賓馬尼拉(1980)、韓國首爾(1984)、中華民國台北(1988)、印尼雅加達(1992)、日本京都(1996)、土耳其伊斯坦堡(2000)與中國大陸北京(2004)舉辦，本次由印度核醫學學會、印度醫學醫師協會、印度核醫心臟學學會等共同舉辦，在 500 餘位參與者中，除了多數來自印度，其餘參與國家包括：中華民國、中國、韓國、日本、巴基斯坦、科威特、伊朗、塞爾維亞、菲律賓、孟加拉、泰國、馬來西亞、蒙古、越南、澳洲、印尼、北非、南非、義大利、德國、美國、加拿大、墨西哥等。

大會於 10 月 31 日晚上在印度傳統的詩歌頌讚中開幕，大會主席 Malhotra 教授及數位來賓致詞陳述本會的淵源及此次大會的特色。其實在正式開幕前多數參加者已分別就個人

需求參加了不同場次的小組討論 (Categorical seminar) 包括核醫心臟學、放射製藥的趨勢以及核醫醫師的電腦斷層閱讀訓練等。

隔天(11月1日)上午大會安排的專題演講 (keynote presentation) 由日本 Hokkaido 大學教授 Dr. Nagar Tamaki 主講心臟分子影像，其主要內容是闡述心肌細胞在代謝上的表現與臨床病理之相關性。已往醫界對於心臟疾病的研究，仍多著重於解剖結構、冠狀動脈以及心臟整體或局部功能方面的探討；而對於心臟之代謝，尤其是局部心臟病變與代謝異常之間的關係，所知仍極為有限。然而，組織病變所導致的代謝性功能異常往往發生在解剖結構變化之前，因此了解心肌之代謝過程可及早發現病變，並及時進行早期治療。Tamaki 教授舉 N-13-氨為例，N-13-氨在靜脈注射後，在正常血漿 pH 值下，約 95% 會變成(N-13)NH₄⁺ 的狀態存在血中(無法進入心肌細胞)，而唯有以 N-13-氨的非離子、親脂性狀態才能擴散進入心肌細胞。而後，N-13-氨在心肌細胞內變成(N-13)NH₄⁺，而進入麩胺酸—醯胺麩胺酸反應 (glutamate-glutamine reaction)，存留在心肌細胞內。Tamaki 教授其闡述的心臟分子影像是目前強調臨床與基礎互補的概念。

接下來分成三個場次分別就(1)輻射防護與保健物理的層面探討核醫工作，(2)融合影像包括 PET/CT、SPECT/CT 等儀器的進度以及(3)鎂-68(Ga-68)的相關議題，職於此部分選擇較有興趣之鎂-68 議題，鎂-68 屬於正子射出同位素，而且可以藉由孳生器 (generator) 產製，因此其未來的應用與發展備受關注。由於目前的正子藥物產製必須迴旋加速器生產正子同位素，但鎂-68 則可以避開此一限制，鎂-68 可以從鎢-68(Ge-68) 產生，後者半衰期長達 271 天，因此在無法取得迴旋加速器時可以藉鎂-68 孳生器生產的鎂-68 製成正子製藥。但是鎂-68 標化的技術必須利用 DOTA 之結合再連結到月生肽 (peptide)或其

他小分子。鎂-68 的半衰期 68 分鐘極適合診斷影像用途。

11 月 1 日下午大會安排許多分組口頭論文報告，其中同位素治療包括了急性血病知放射免疫治療，肝癌之釷-90 (Y-90)標化之栓塞治療，藉由人工合成甲促素輔助之甲狀腺癌放射碘治療等議題。此外還有關於以甲狀球蛋白濃度追蹤甲狀腺癌病患之效用，利用去氧葡萄糖正子評估大腸癌治療的療效以及藉由鈉碘共載體基因(NIS)作為基因治療的報導基因 (reporter gene) 等內容。

此外有關同位素治療議題的電子壁報展示也有許多值得參考的內容，其中包括：

1. 利用 pH 調控釷-90 磷酸鹽螯合物治療骨轉移病灶 (塞爾維亞)
2. 碘-131 治療對婦女日後懷孕的影響主要是流產而非基因變異或突變(伊朗)
3. 藉由去氧葡萄糖標靶大腸腫瘤模型而攜帶正子核種放射之能量以殺死腫瘤細胞(中國)

11 月 2 日上午大會安排的專題演講由印度籍的 Krishna 教授講授的分子影像-從新的面相觀測疾病 (Molecular Imaging-Looking to disease in a new dimension)，Krishna 教授以分子影像來解讀癌症：癌細胞的生長在分子影像方面的呈現，是所謂的增殖 (proliferation) 表現，此種增殖可以看見的是新 DNA 的合成，或間接的看見代謝的增加 (hypermetabolism)，因此就可以利用癌細胞攝入製造 DNA 的原料 thymidine 作為一個生物標記測量細胞增殖；比較常用的是 F-18 化而成的 fluorothymidine (FLT)，而利用測量細胞代謝的探針是臨床上目前廣泛應用的 F-18 化去氧葡萄糖 (FDG)，他尤其強調葡萄糖利用率是癌細胞重要標誌，還有許多其他的代謝測量探針；包括 C-11 標化 methionine、tyrosine 等，或 F-18 標化 tyrosine 衍生物(包括 FET、FMT)、phenylalanine、DOPA 等胺基酸。腫瘤新生血管在分子影像主要有幾個方向：其一是測量腫瘤血管上皮

生長因子 (VEGF) 受體的量；以及以 integrin 分子中的細胞黏附分子 $\alpha v\beta 3$ 作為標的的分子影像。腫瘤對氧分子的利用情形甚為獨特，正常的細胞缺氧時會無法存活，但癌細胞卻能夠在慢性缺氧狀況下繼續生長且增殖，這種情形可能會造成化學治療或放射治療上的難題，因此臨床分子影像學也正極力發展缺氧影像探針，在腫瘤缺氧研究中另有一重大突破：缺氧誘發因子-1 (HIF-1) 的存在，當腫瘤細胞處於低氧情形下所生成的一種調節因子，而 HIF-1 正是使細胞可以在缺氧下還能存活的中要因子，而且也是對抗化學或放射治療的重要分子。缺氧影像分子探針當以 nitromidazole 為代表。

大會另一方面也為甲狀腺專家開闢獨立之專門場次，核子甲狀腺學 (Nuclear thyroidology) 一直是核醫學重要的議題之一，本次會議中相關的報告也有不少包括：甲狀腺疾病、影像診斷、碘代謝、甲狀腺治療、甲狀腺腫等內容。除了 11 月 2 日上午特別一場次的安排，另有壁報展示之內容可歸納如下：

1. 甲狀腺亢進症以碘-131 治療相關研究 (Carbimazole 對其療效的影響、碘-131 治療後造成陣發性癱瘓 periodicparalysis 的發生率、兒童病患接受碘-131 治療的追蹤)
2. 甲狀腺素補充與抑制療法 (骨鬆症發生的追蹤統計與甲狀腺素劑量相關性研究、不同成份劑型在胃酸中釋放情形比較)
3. 甲狀腺疾病影像 (干擾素 interferon 造成之不同甲狀腺影像型態、唐氏症 Down's syndrome 之不同甲狀腺影像型態、異位甲狀腺影像型態)
4. 甲狀腺癌 (術後利用 RT-PCR 測量血中甲狀球蛋白與甲促素受體之 mRNA 追蹤、比較不等放射碘劑量治療後達到頸部吸收 $<0.1\%$ 及甲狀球蛋白 $<10 \text{ ng/ml}$ 之比例、術後低甲狀腺功能及心臟功能觀察)

5. 甲狀腺幹細胞培養

6. 碘負荷造成甲狀腺攝入功能改變

在 11 月 2 日下午大會安排最負盛名的 Gopal Saha 教授擔任『Vikram Sarabhai 講座』，講題也是延續上午的分子影像：Molecular imaging: Its current status and future。Saha 教授著有許多核醫學與放射製藥的教科書例如 Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine, Fundamentals of Nuclear Pharmacy 此兩書一直都是本學門最重要的參考書，Saha 教授從不同的分子核醫影像藥物發展點出現今與未來分子影像的方向，尤其講述到未來奈米科技應用於藥物傳輸的技術發展之趨勢引起聽眾熱烈回響。

職由於 11 月 3 日需搭機回國，因此無法參加該日大會所排之行程，但是仍利用時間流覽有關正子影像的壁報展示。

其實本次大會約有 1/4 的論文都是以正子影像或藥物為研究議題，其中值得注意的整理如下：

1. 經研究後發現正子影像葡萄糖吸收定量干擾因素之排除包括：

- (1). 注射之活性需準確
- (2). 注射至影像時間宜固定
- (3). 血糖值(理想:60~130 mg/dl)
- (4). 注射後水分補充應該恆定
- (5). 受檢者注射後活動量宜減少

2. 比較兩種正子藥物:Ga-68 Bombesin 與 F-18 化去氧葡萄糖在腦瘤之影像證實前者之優越性，實際上如果 Ga-68 普及性增加時可以完全取代後者

3. F-18 化去氧葡萄糖用在篩選 EGFR 抑制劑有效的肺癌，由於標靶治療價格昂貴，利用 F-18 化去氧葡萄糖正子影像選出可能較有療效的病患，可達成最大經濟效益
4. C-11 leucin 用來作為腦部正子影像可以測定記憶形成等認知功能，而去氧葡萄糖對於腦部葡萄糖代謝評估在甲狀腺不足時能夠看見明顯變化。
5. F-18 FLT (fluoro-thymidine) 也是當前用來評估細胞增生的正子製劑，對於治療後的評估尤具效果。
6. F-18 化去氧葡萄糖正子影像技術層面的改進：
 - (1.) 口服對比劑(增加腸道的解析度)
 - (2.) 胃擴張術(利用飲料或水)
7. 除了原本經認定為高敏感度與專一性的腫瘤【頭頸癌、乳癌、大腸癌、食道癌、肺癌、乳癌、甲狀腺癌、黑色素癌、淋巴癌】，還有下列延展性之應用:子宮癌、卵巢癌、膽囊癌、腹膜癌、GIST(胃腸基質瘤)、肉瘤、生殖細胞瘤、尿道癌、胃癌、胰臟癌、腎上腺癌、威廉氏瘤 (Wilm's tumor)，其中最值得關注的是用 F-18 化去氧葡萄糖正子影像尋找不明來源的轉移性惡性腫瘤，其報告之敏感度有高達 71%但也有僅為 25%，如此天壤之別真是令人咋舌。
8. F-18 化去氧葡萄糖正子影像常常檢測到偽陽性病灶如 Sarcoidosis，而其在肺 (pulmonary) 與肺外 (extra-pulmonary) 之表現有明顯差異
9. F18-fluoride 在正子影像比去氧葡萄糖正子影像更敏感地偵測到骨轉移病灶，但是和 Tc-99m MDP 也同樣有專一性不足的問題
10. 利用 Ga-68 DOTATOC(體抑素類物質)與去氧葡萄糖正子影像兩種正子製劑之正子

影像評估神經內分泌腫瘤比較，發現前者較後者有更好的診斷效果，但後者在作為治療的策略評估有額外的益處

11. 過去認為乳房之乳腺密度 (**breast density**) 可能影響去氧葡萄糖正子影像的判讀
但是經過比對研究後以標準吸收值 **2.5** 作為閾值 (**cut-off value**) 似乎可以克服此一限制

12. FLT 與去氧葡萄糖正子影像似乎可以共同使用來診斷單一肺結節之良惡性。

3. 心得

出國參加此次會議對個人而言除了代表國防醫學院暨三軍總醫院發表最近之研究成果及醫學論文 (Comparison of FDG PET/CT and serum thyroglobulin level to monitor therapeutic efficacy in patients with differentiated thyroid cancer treated by radioiodine: preliminary results 分化性甲狀腺癌放射碘治療以正子斷層與甲狀腺球蛋白比較評估療效)，並藉機觀摩亞太各國核子醫學研究發展之趨勢，相互交流，一方面以提升國家能見度，另一方面達到吸收新知(見識新的核醫影像藥品與儀器)，以提高本國醫療及研究水準。

短短兩天半在會中發現亞太核醫學大會在定位上雖屬於區域性的學術及社交性會議，主辦國印度在整個會議中以其優勢人力資源呈現該國在核醫的發展，此外也釋放許多其核醫市場需求的訊息。例如大會主席就提出印度還需建置生產迴旋加速器數十部，而且每年需要鎳-68 孳生器上百只，與整個世界市場之停滯或呈現飽和有所不同。印度的人口眾多，其內需市場在醫療消費上也相對較大，尤其近年其逐步攀升新興工業國之列，在醫療相關產業也不遺餘力，核醫學的進展其實也反映出國力的強盛與否，此次印度主辦會議也極力推呈出其在各方面的成果。例如核醫儀器的研發放射製藥的製備與相關科技的整合。由於核醫的一些新製劑在印度的法規相對較為寬鬆，因此有很多可供人體試驗的空間，又因為印度的人口優勢，許多藥廠願意斥資前往設廠，其著眼點一方面是其內部市場夠大，另一方面其人力資源相對低廉，因此也有許多儀器零件廠願意前往設廠，不過印度的管理系統難脫離過去懶散及法規鬆散甚至一些收賄的惡習，因此如果未能配合提升可能是未來其致命傷所在。

會議中討論最多的是正子影像，當然這是未來影像檢查的趨勢，多數與會者相信在更多的市場需求下，正子的儀器會更低廉，也會更進步，例如正子儀器偵測頭的晶體材料開發從最早的 NaI 到目前的 BGO、LSO 到更新的 YSO、GSY、BaF、LaBr₃、LYSO 等（註：BGO: Bismuth germanate; LSO: Lutetium Oxyorthosilicate; YSO: Yttrium oxyorthosilicate; BaF: Barium fluoride; LaBr₃: Lanthanum halide; LYSO: Lutetium yttrium oxyorthosilicate），其中 LSO 與 LYSO 因為具有較高的光產率（light yield）及即時性（timing performance）而逐漸成為新寵，在會中也一直強調 TOF（time-of-flight）正子斷層的優勢，其特點在於可更精確偵得互毀之正子釋放的能量而提升影像解析力，現階段的 TOF 正子斷層時間解析力（time resolution）均為 500ps（距離理想的 15ps 還有一段距離），過去有人曾經發表利用 2 個 LSO 晶體可以使時間解析力達到 300ps 另外一個儀器進步的焦點集中於與 X 光電腦斷層的融合（在歐美的類似會議中則比較強調何時可以看到與磁振造影融合的商業用正子斷層/磁振造影），因為 64 切的 X 光電腦斷層與 TOF-正子斷層的融合可以降低雜訊並且提高造影的效率，每 Bed 最短只要 1 分鐘。

去氧葡萄糖一直是正子斷層影響的主要用藥，而且臨床應用也一直以惡性腫瘤最多，本次會議中的主題演講中以及許多分組討論都有相關對於惡性腫瘤對葡萄糖代謝增加之探討，早在 1976 年就有大師級的學者 Sidney Weinhaus 提出癌症的糖解作用（glycolysis）異常增加的觀點，而直到去氧葡萄糖正子斷層的廣泛於癌症影像之應用又重燃了此議題，惡性細胞的侵犯性及轉移能力其實也是與腫瘤本身增加葡萄糖利用率（utilization of glucose）相互為因果的表現，增加糖解會產生酸性代謝物，造成有利於惡性細胞擴散的微環境（micro-environment），而糖解生成的 ATP 又是細胞存活的能量來源，此外腫瘤快速

生長形成的缺氧環境又能夠誘發新生血管進而再加強其從鄰近組織獲得血液灌注，此外具有較高糖解能力的腫瘤細胞一但有機會轉移出原發性腫瘤後，因產生之酸性代謝物更有助於其在一些基底膜 (basement membrane) 著床生長，所有的惡性細胞活動似乎都與葡萄糖代謝增加有著緊密的關係。葡萄糖吸收是個整體表現的結果，但是正子斷層所利用的去氧葡萄糖在細胞吸收機轉中，目前知道有兩個重要的關鍵分子: GLUT-1(glucose transporter-1) 與 HK-2 (hexokinase-2)，前者負責葡萄糖轉運進入細胞，後者則是將胞內的葡萄糖磷酸化，前者受到胰島素、血管升壓素、腎上腺素、睪固酮、雌基素、黃體素、皮質醇、維他命 A 酸及甲狀腺素等影響，而 HK-2 則受到胰島素與 cAMP 的節制。一些惡性腫瘤在生長或擴散明所衍生的因子或相關基因也和 GLUT-1 或 HK-2 有著密不可分的關聯性。例如癌腫瘤生長迅速造成的缺氧會誘發 HIF (hypoxia-induced-factor)，而 HIF 又會刺激糖解作用的增加。許多致癌基因 (oncogene) 或癌細胞增生訊號路徑也都與 GLUT/HK2 有關，這些研究成果目前都指向生長迅速或侵犯性高的癌細胞會有更高的葡萄糖代謝。

正子影像可以用的造影製劑當然不只是去氧葡萄糖，因為去氧葡萄糖在部分癌細胞的代謝並不強，例如肝癌，這個部分雖然香港的 Ho 醫師已經有所研究，他也提出 Acetate 作為替代影像製劑，然而更深入的研究諸如 HK-2，G6DP (Glucose-6-dephosphatase) 等酵素與肝癌表現相關性依然值得探討，簡言之，以往 Ho 醫師認為惡性度低的肝癌保留了 G6DP 而抵銷了 HK-2 的表現，後來韓國的部分學者也應和此種觀點認為肝癌惡性度高者及轉移性強者都逆轉了 G6DP 的活性，因此適合以去氧葡萄糖正子影像作為評估，然則我們的研究觀察發現其實肝癌不吸收去氧葡萄糖不見得就是較低惡性或不易轉移，從我們的研

究發現許多去氧葡萄糖陰性的肝癌其實也轉移到遠端而致命，我們的數據與亞太核醫學研究的結果有許多出入，這個部分值得進一步研究。

總結未來的核醫學醫療及核醫生物科技的方向在本次亞太核醫學大會所所展現的趨勢可見仍是以分子影像為主，而具體的臨床研究就是正子影像的儀器、製藥與臨床應用。

4. 建議事項:

這次亞太核醫學大會所展現出來的印度對核醫生技與醫學改革的潛力(結合醫學影像及其他相關醫學產業)，實在令人欽佩，值得國內核醫醫界學者與業者參考借鏡，國內核醫學發展甚早，早自五〇年代我們就在政府協助下從攝影型閃爍掃描器 (scanner)，後並有計數器(counter)、攝取(uptake)與閃爍掃描器 (scintillation camera) 加入工作(草創期)。接著榮總與三軍總醫院籌設核子醫學中心，於七〇年代開始作業，在分期上算是現代化核子醫學開始。而單光子電腦斷層攝影機陸續裝置，直到數年前正子斷層與迴旋加速器逐步普及，迄今已晉入尖端核子醫學，與歐美先進國家不分軒輊。我們應該要加強溝通協調及提高國際視野，使醫學影像及相關生物學界提昇國內研究能力與產業界水平之相互協助，才能保持在亞太地區的領先地位。

分子影像為生物醫學研究之一大利器，關係著人類疾病之早期診斷、發現及治療，乃至於治療效率之評估。正子斷層是其一主要代表，為推廣除去氧葡萄糖外之正子斷層影像的臨床試驗，建議訂定相關法規讓國外已使用多年的正子藥物可加速上市並在已接近上市的分子標的藥物中尋找合作廠商，促請提供生產 cGMP 層次的正子藥品，並鼓勵各醫學中心該類研究以累積相關經驗，藉以推動多種藥物之正子斷層實務，以帶動相關之研究。

國外將正子斷層造影定位為目前診斷癌症、心臟與神經精神疾病最具有突破性意義且重要診斷工具，但國內正子斷層造影在心臟與神經精神疾病的角色限於藥物的普及性無法完全開展，國內的人體醫學影像試驗應該更積極，需要較寬的法規也要更多中心的互相支援讓急迫性高的藥物迅速上市，以滿足相關之需求。