

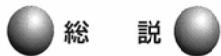


Title	肺癌
Author(s)	村上, 康二; 繩野, 繁; 池田, 恢
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(6), p. 252-257
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20337
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka



特 集：ポジトロン核医学の最先端 FDG-PET検査のがん診療への臨床応用

肺 癌

村上 康二 繩野 繁 池田 恢

国立がんセンター東病院放射線部

Current Status of Nuclear Medicine Clinical Application of FDG-PET for Cancer Diagnosis

Lung Cancer

Koji Murakami, Shigeru Nawano,
and Hiroshi Ikeda

Recent advances in small cyclotrons, PET scanners, and image-processing software have made it possible to apply FDG-PET for clinical use, especially for tumor imaging. Although the efficacy of FDG-PET for several tumors remains a problem under discussion, the efficacy of PET for lung cancer has been studied in great detail and has already been established. The roles of FDG-PET for lung cancer management are, roughly speaking, 1) characterization of pulmonary nodules, 2) staging of lung cancer, 3) monitoring therapeutic effect, and 4) early diagnosis of tumor recurrence.

We examined the usefulness of FDG-PET for lung cancer by analyzing our own data and reviewing recent reports. Two image-processing techniques, the image fusion technique and the respiratory-gated data-acquisition method, are also introduced in this article. FDG-PET is a promising method of anatomical imaging that is complementary to such techniques as CT and MRI. It may obtain a more important position among imaging modalities in the future.

Research Code No.: 705.2

Key words: FDG-PET, Lung cancer, Respiratory gating

Received May 8, 2002

Department of Radiology, National Cancer Center Hospital East

本論文は、日本医学放射線学会誌編集委員会が企画し、執筆依頼した。

別刷請求先

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

国立がんセンター東病院放射線部

村上 康二

はじめに

最近になり急速にPETの臨床応用が注目されている。最も大きな要因はFDGの開発により「腫瘍イメージング」としてのPETの有用性が認知されたことによるものであろう。以前から脳・心臓のPETは施行されてきたが、主な目的は基礎的な病態解析であり、臨床に広く応用してきたとは言い難い。それに比べて腫瘍イメージングは適応となる患者数が圧倒的に多く、また社会的な関心・要請も高いといえる。つまりクリニカルPETの時代の「主役」は腫瘍イメージングといつても良い。

一方ではクリニカルPETへの追い風となるいくつかの外的要因も重要である。たとえば物理学的側面からはサイクロトロンの小型化、PETカメラの高性能化があり、特に腫瘍イメージングにおいては全身が短時間に撮影できる最新のPETカメラが必須である。また社会的側面としてはFDG-PET検査の保険適用が特筆すべきであり、いまだ保険点数や適用疾患などの問題点は残るもの、本年4月から保険収載されたことはPETの普及に向けた大きな前進である。

ところで腫瘍イメージングの中で最も有用性が確立しており、臨床的な需要の高いのが肺癌である。当院で施行した悪性腫瘍患者約900例中、肺癌が約3割を占め、次いで大腸癌、悪性リンパ腫の検査数が多い。肺癌の診療におけるFDG-PETの役割は、1)結節影の質的診断、2)肺癌の病期診断、3)肺癌の治療効果判定、4)肺癌の再発診断、に大きく別れる。以下、当院の経験を述べながら肺癌診療におけるFDG-PET検査の役割について概説する。

撮像方法

腫瘍PETでは全身撮像が基本であり、最新のPETカメラでは30分足らずで全身の良好な画像が得られる。現在当院ではGE社製ADVANCEを使用しており、患者あたり6~7フレームで頭蓋底から鼠径部や下までを撮像範囲としている。FDGの投与量は300MBq、静注後1時間の安静後に撮像を開始する。1フレームあたりエミッションスキャン5分、トランスマッショナスキャン1分と設定しているた

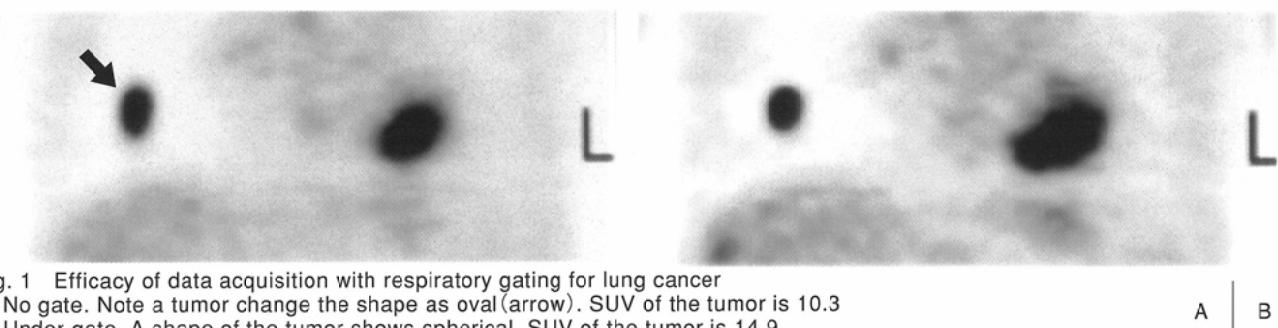


Fig. 1 Efficacy of data acquisition with respiratory gating for lung cancer
A: No gate. Note a tumor change the shape as oval (arrow). SUV of the tumor is 10.3
B: Under gate. A shape of the tumor shows spherical. SUV of the tumor is 14.9

め、一人当たりの検査時間はおよそ40~50分となる。画像再構成法はordered subsets expectation maximization(OS-EM)法をルーチンに使用しており、本法により従来のfiltered backprojection(FBP)法と比べて格段にノイズの少ない良好な画質が得られるようになった。

画像は冠状断と横断像を基本に、必要があれば矢状断も再構成する。診断は全て視覚的評価であり、治療効果判定以外には原則としてstandardized uptake value(SUV)は測定していない。

当院では横隔膜近辺の肺腫瘍の撮像には呼吸同期法を用いている。これはメーカーがわれわれの要望に応じて心電同期のプログラムを特別に呼吸同期に応用できるように改変してくれたものである。次項に述べるごとく肺の小結節の質的診断にPETは有用であるが、小さいものでは部分容積効果(partial volume effect)により実際の集積よりも弱く見えてしまう欠点がある。われわれの検討では呼吸同期を用いると撮像時間は延長するものの安静呼吸下に比べてSUVが上昇し、特に腫瘍が小さいものほどSUVの上昇率が大きいことが分かった(Fig. 1)。横隔膜近辺の腹部臓器の診断にも有効であり、さらに今後登場が予想されるCT-PETの画像融合の際にも呼吸同期が有効であることが考えられる。今後は診断能の向上のみならず、他の画像との重ね合わせのためにも、呼吸同期法は必須の撮像法と考えている。

また、当院では必要に応じてCTとPETの融合画像を作成している。肺野においてはそれほど有効とは考えていないが、縦隔リンパ節の特定や腹部・骨盤領域など、解剖学的に複雑な領域においてはCT(もしくはMRI)とPETの融合画像は非常に有用性が高いものと思われる。現在は別々のCT・PETで撮影された画像をオンラインで転送し、ソフト上で重ね合わせているだけなので精度的にはかなり劣っている(Fig. 2)。欧米ではすでにCT・PET一体型の装置が実用化されており、一刻も早い本邦での認可が待たれる。

肺結節影の質的診断

近年の急速なCTの普及により、肺野の小さな結節影を診断する機会が急増している。特に肺ガン検診の目的でCTが施行される場合が増加し、今後はさらに肺野小結節影の診断が重要になってくるものと思われる。従来の診断体系で

はこのような結節が発見された場合には、次に薄層(高分解能)CTを行い、良性の可能性が高ければ経過観察、悪性の可能性があれば生検が施行されるのが一般的である。しかし直径1cm前後の小病変は生検も確実とはいせず、良悪性の鑑別は必ずしも容易ではない。孤立性肺結節影の鑑別診断にFDG-PETが有用であるという報告はKubotaら¹⁾の報告を端緒とし、多数の追試が行われている^{2)~5)}。これらの報告では感度89~100%、特異度67~100%とされ、FDG-PETの有用性は確立されているといってよい。

当院において2000年9月から2002年2月までに孤立性肺結節の診断でPETが施行された症例は40例である。エントリーの基準としては・結節の大きさが8mm~30mm・石灰化を伴わない・臨床的に炎症所見がない・周囲にground glass opacity(GGO：すりガラス様陰影)を伴わない症例とした。GGOの存在は肺胞壁に沿った病変分布を示唆し、高分化型腺癌(肺胞上皮癌を含む)やatypical adenomatous hyperplasia(AAH)の可能性が高いが、これらへのFDGの集積は低い⁶⁾ために、今回の検討からは除外した。またプロトコールでは生検にて陰性の症例は1年間の経過観察において良悪性の最終診断をつけるものとしているが、今回の検討では観察期間は3ヶ月にしており、最終的な結論は今後若干変わる可能性がある。結果をTable 1に示す。

PETにて強い集積を呈した11例はいずれも癌が証明され、良性病変で陽性を示した症例は無かった。今回の検討では活動性の炎症性腫瘍が1例も含まれていないためこのような結果になったものと思われる。FDGは良性疾患でも活動性の炎症に集積することがある⁷⁾ため、臨床的に炎症が疑われる場合には注意する必要がある。また強陽性を呈した1例では大腸にも強い集積が発見され、手術の結果大腸癌の孤立性肺転移の最終診断になった(Fig. 3)。本例は全身PETの有用性が発揮された1例である。

一方、集積が認められなかった20例中良性18例、悪性は2例であり、この2例は肺胞上皮を置換して発育する高分化型腺癌であった。この結果も従来の報告通りである。

ところで、今回は結節への「淡い集積」も検討した。「淡い」という表現は主観的であり適切ではないかも知れないが、腫瘍の大きさに比べて通常の癌ほど強くなく、また陰性とは判定できない中間の集積を示す結節を示す。今回の検討症例40例中「淡い集積」は9例に認められ、悪性3例(高

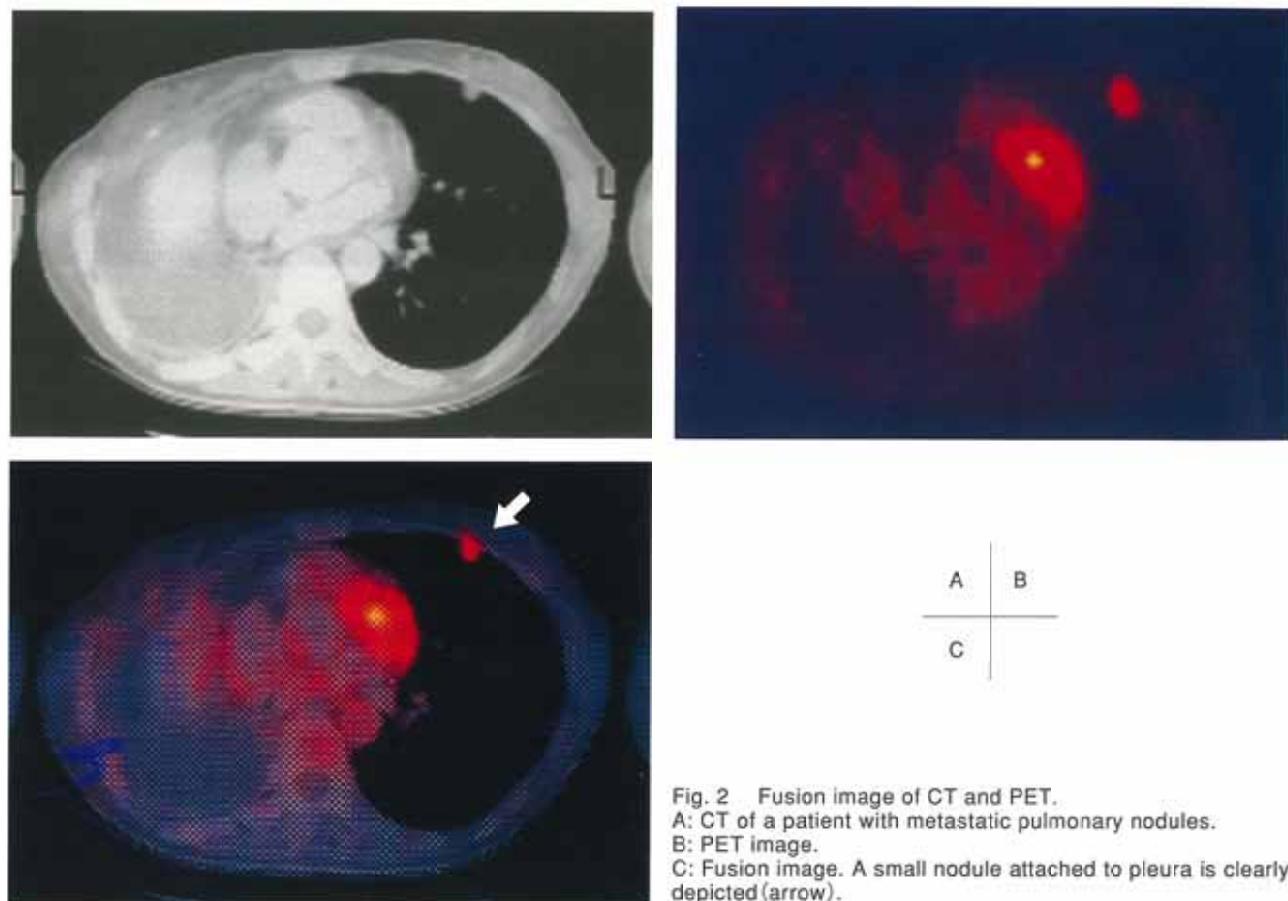


Fig. 2 Fusion image of CT and PET.
A: CT of a patient with metastatic pulmonary nodules.
B: PET image.

C: Fusion image. A small nodule attached to pleura is clearly depicted (arrow).

分化型腺癌 1 例、中分化型腺癌 1 例、MALT リンパ腫 1 例)、残る 6 例は良性であった。したがって淡い集積を呈する結節は良性の可能性が高いものの、高分化型腺癌や低悪性度リンパ腫は否定できないという事になる。

当院では PET の導入により無用な生検を減らす結果になった。すなわち孤立性肺結節影に対してはまず高分解能 CT を行い、GGO を伴わない場合には次に PET を施行、これで陰性の場合にはすべて経過観察をしている。生検は CT 透視下といえども気胸を高頻度に合併し、まれに血胸・脳の空気塞栓などの合併症も報告されている侵襲的な検査である。無用な生検が避けられれば患者にとっては大きな利益である。

なお、中等度の集積を示す場合には経気管支鏡的・経皮的生検を基本とし、陰性であれば厳重な経過観察とする。強い集積があった場合には直接手術になるか、あるいは経気管支鏡的・経皮的生検を施行するが、生検でたとえ陰性でも原則的には悪性病変と考えて開胸生検を含めた治療方針を立てることにしている。

肺癌の病期診断

孤立性肺結節の診断に加えて FDG-PET の有用性が期待されているのが肺癌の病期診断であり、リンパ節転移と遠隔転移の診断に大別できる。

まずリンパ節転移についてであるが、非小細胞肺癌の治療

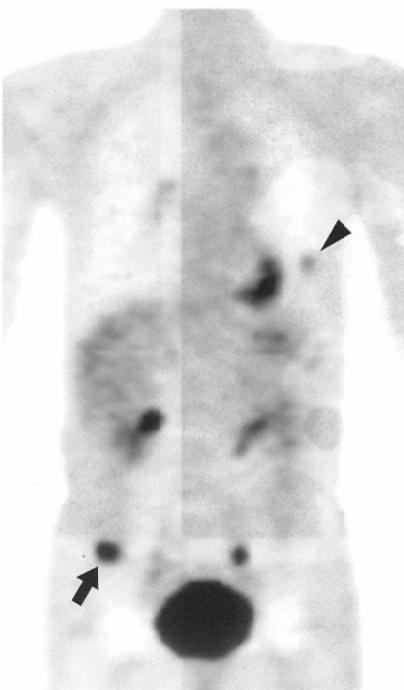
Table 1 Accumulation of FDG in solitary pulmonary nodule (N = 40)

Accumulation of FDG	Pathological diagnosis	
	Malignant	Benign
Positive	11	0
Intermediate	3	6
Negative	2	18

方針はリンパ節転移の有無により大きく異なってくる。すなわち N1 や限局的な N2 は手術の適応であるが、それ以上の広がりは放射線療法や化学療法が選択されるからである。一方、CTのみでは縦隔リンパ節の診断が不十分であり、大きさのみでの診断に限界があることは周知の事実である (Fig. 5)。

FDG-PET の縦隔リンパ節転移についての報告をみると、PET は感度 76% ~ 93%，特異度 81% ~ 100% に対して CT は感度 50% ~ 67%，特異度 44% ~ 94% となり、ほぼ全ての報告で CT を上回った良好な結果を示している^{4), 8)~11)}。また Farrell ら¹²⁾はステージ I の非小細胞肺癌に FDG-PET を施行し、PET で縦隔に異常集積のない患者に関しては縦隔鏡を省略し、直接手術をすることが可能と述べている。

当院で 2000 年 7 月から 2001 年 12 月までに手術が行われ、組織学的に縦隔リンパ節の診断が確定した非小細胞肺癌症例は 71 例である。縦隔リンパ節の読影については、CT は単独で判定され、PET は CT の所見を参考にしながら判定し



A | B

Fig. 3 Solitary lung metastasis due to colon cancer. Primary tumor was incidentally found by PET.
A: CT showed solitary pulmonary nodule, which finding suggested malignancy rather than benign.
B: PET demonstrated strong deposit in ascending colon (arrow) besides dense accumulation to lung nodule (arrow head).



A | B

Fig. 4 Inactive pulmonary tuberculoma proved by surgery.
A: CT showed indeterminate pulmonary nodule. Clear diagnosis may be difficult only by CT findings.
B: No abnormal uptake in PET suggested that the tumor would be benign.

た。つまり当院の結果は「PETの上乗せ効果」になる。その結果、CT単独：感度41%、特異度89%、正診度70%であったのに対し、CT+PET：感度63%、特異度86%、正診度77%と上昇した。なお、これはPET導入直後の不慣れな時期の成績も含まれており、最近の診断能はもう少し向上しているものと思われる。縦隔の生理的集積を判断するには多少の経験が必要である。

最新のPETでは全身撮像が可能になったため、肺癌の遠隔転移もPETで診断できるようになった。つまりPETはN因子とM因子の診断が同時に見える診断法という事になる。

当院では肺癌の治療前検査として胸部CTの他に腹部CT・頭部MRI・骨シンチがルーチン検査として行われてお

り、PETだけで転移が新たに発見された症例は限られている。しかしPETを加えることによりCTでは見落とされていた腹部や頸部リンパ節転移、あるいは質的診断が困難だった副腎転移の症例を経験している。さらにPETだけで検出された筋肉内転移もあり、PETを施行する意義は少なくない。

今後も術前検査として胸部CTから連続して施行される腹部CT、そしてPETの弱点である頭部においてMRIは併用に問題はなく、PET導入後も継続するであろう。しかし骨シンチはPET検査と競合しており、しかも骨転移の検索に関してはPETが優れるため¹³⁾、将来的にはPET施行例の骨シンチは省略されていくものと思われる。

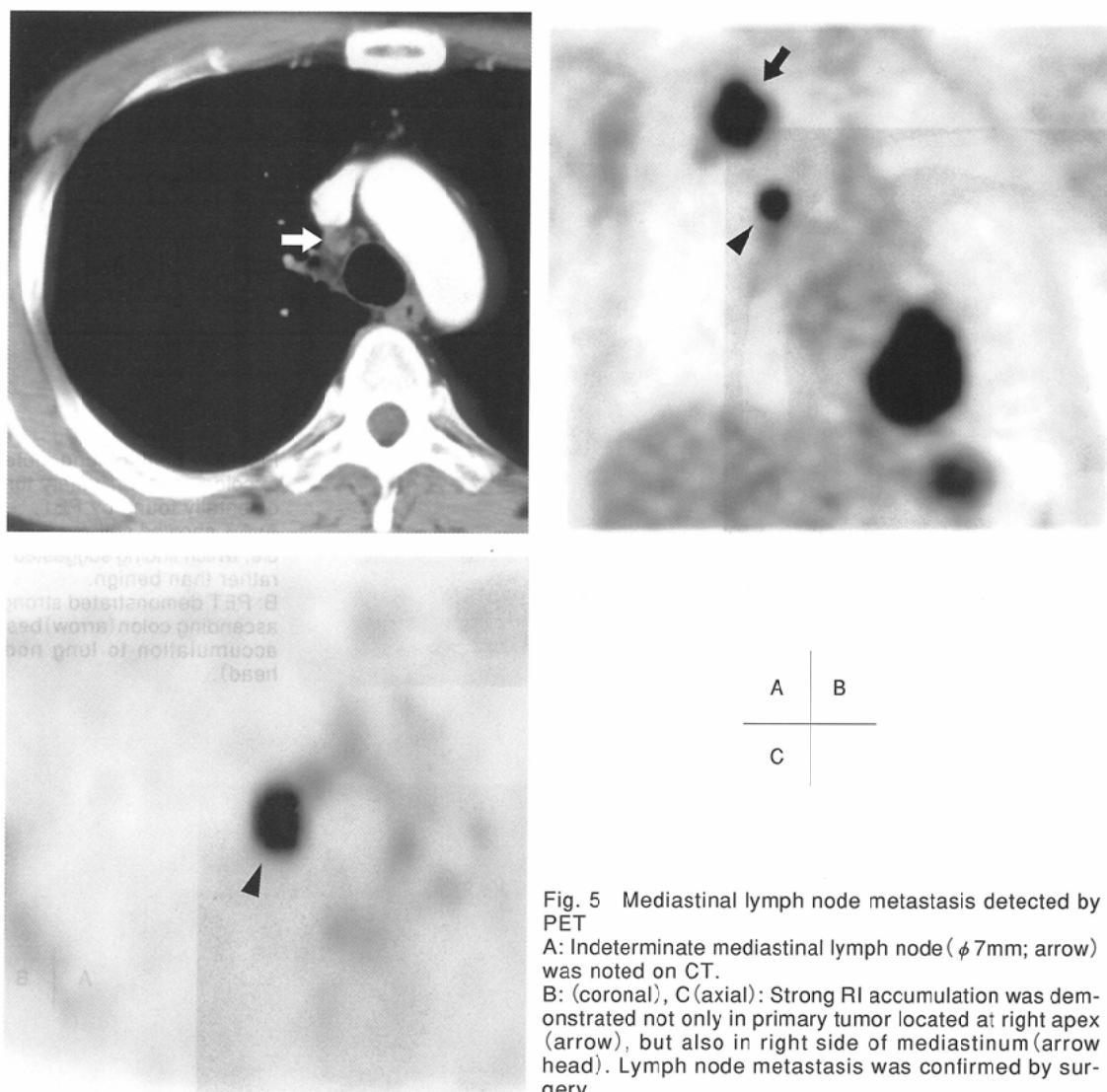


Fig. 5 Mediastinal lymph node metastasis detected by PET
A: Indeterminate mediastinal lymph node ($\phi 7\text{mm}$; arrow) was noted on CT.
B: (coronal), C(axial): Strong RI accumulation was demonstrated not only in primary tumor located at right apex (arrow), but also in right side of mediastinum (arrow head). Lymph node metastasis was confirmed by surgery.

肺癌の治療効果判定

一般的に腫瘍に対する治療効果は形態よりも代謝や血流の変化が先に起こるといわれている。したがってFDG-PETは早期の治療効果判定にも有用であり、Hebertら¹⁴⁾は肺癌20例の治療効果判定にFDG-PETを使用し、治療効果と良く相関したと報告している。

しかしながら放射線治療から最初の数週間後は炎症性変化が起きたためにFDGの集積が増加し、しかもこの変化は3カ月前後続くため、この期間中はPETによる治療効果判定はできないことになる。また化学療法でも治療終了後4~6週間はFDGの集積が修飾されているために、PETによる治療効果判定は信頼性に乏しい。つまり治療早期のFDG集積の増減は治療効果とは相関しないということに注意する必要がある。一方、治療による炎症性変化が収まった時期のPETは予後と密接に相関し、集積が完全に正常化した場合には予後が良いのに対し、多少とも集積が残存した場合には予後が悪いと報告されている¹⁴⁾。

癌の再発診断

術後の変化(線維化)と再発の鑑別はしばしば困難な事が多いが、PETでは可能であり、局所再発の診断に有用である(Fig. 6)。また全身の撮像により遠隔転移の発見にも有用である。Bury T¹⁵⁾らは非小細胞肺癌の再発、もしくは遺残腫瘍の患者60例にPETとCTを施行し有用性を比較している。その結果PETの感度・特異度が100%・92%であるのに対し、CTはそれぞれ71%・95%であり、PETの有用性が高かったと報告している。これは胸部に限らず、術後の変化に形態画像の代表であるCTが弱いのは当然とも言える。肺癌の経過観察に定期的にPETを施行するのは医療経済的には難しいかもしれないが、少なくとも腫瘍マーカーの上昇などで再発が疑われるにもかかわらず他の画像診断で発見できない患者にはPETを施行する意義は十分にあるものと思われる。

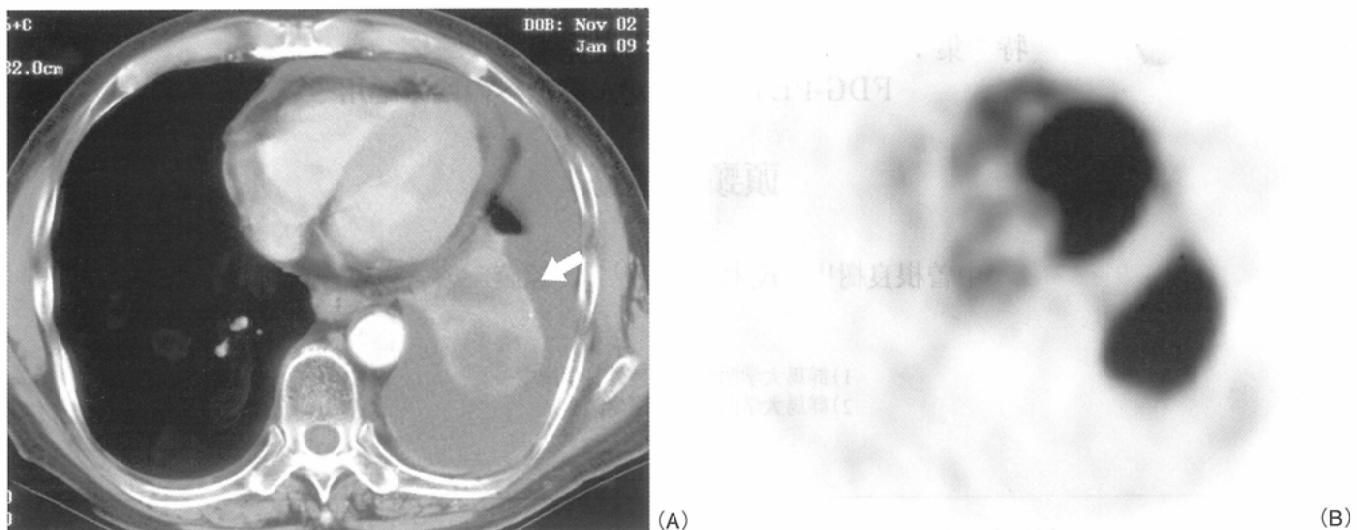


Fig. 6 Recurrence of lung cancer
A: A tumor surrounded by pleural effusion (arrow) was misdiagnosed as atelectasis at first.
B: Strong FDG accumulation in the tumor clarify the recurrence of lung cancer.

おわりに

腫瘍におけるFDG-PETの有用性が注目されてからまだ10年あまりであるが、肺癌は比較的早い時期に有用性が確立された腫瘍である。しかしそう有用性が証明されない悪性腫瘍も残されており、さらには同じ癌でも原発・転移・再発のいずれかによってもPETの有効性は変わってくる。今後は「どの癌に」だけでなく、「どのような場合に」PETを

施行すれば有用なのかを検討していく必要があろう。本年4月より保険償還されたとはいって、PETが高額な検査であることには違いない。昨今の医療経済情勢をふまえ、PET検査を有効に活用していきたいものである。

本研究は、平成13年度厚生労働科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業森山班)および厚生労働省がん研究助成金森山班、遠藤班の援助を受けた。

文 献

- 1) Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T et al.: Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med* 31: 1927-1933, 1990
- 2) Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM et al: Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 188, 487-490, 1993
- 3) Hubner KF, Buonocore E, Singh SK, et al: Characterization of chest masses by FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 20: 293-298, 1995
- 4) Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, et al: Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by F-18 FDG positron emission tomography. *Thorax* 52: 438-441, 1997
- 5) Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al: Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 16: 1075-1084, 1998
- 6) Higashi K, Ueda Y, Seki H, et al: Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med*: 39, 1016-1020, 1998
- 7) Goo JM, Im JG, Do KH, et al: Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology*. 216: 117-121, 2000
- 8) Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, et al: Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG-PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 191, 371-377, 1994
- 9) Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al: The usefulness of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. *Eur J Nucl Med* 23: 741-747, 1996
- 10) Steinert HC, Hauser M, Allemann F, et al: Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG-PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 202, 441-446, 1997
- 11) Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al: Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patient with potentially operable non-small cell lung cancer. A prospective analysis of 50 cases. *Chest* 112: 1480-1486, 1997
- 12) Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, et al: Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology*. 215: 886-90, 2000
- 13) Bury T, Barreto A, Daenen F, et al: Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 25: 1244-1247, 1998
- 14) Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, et al: Positron emission tomography in the pretreatment evaluation and follow-up of non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: preliminary findings. *Am J Clin Oncol* 19 :416-421, 1996
- 15) Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al: Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Resp Journ.* 14: 1376-1380, 1999