

PET の基礎と肺癌への臨床応用

村上康二¹

要旨 近年注目されている FDG-PET について、基礎的事項と肺癌への臨床応用について概略した。PET は従来の CT や MRI のような形態的な画像診断とは異なる性格を持つ診断法である。検査には病期診断、再発診断、治療効果判定、スクリーニングなどさまざまな目的が考えられるが、どの場合においても PET は形態診断に付加的情報を与える可能性をもつ有効な検査法である。しかし PET には短所もあるため、その特徴を十分に理解したうえで検査を施行する必要がある。(肺癌. 2003;43:811-817)

索引用語 肺癌, FDG-PET, 病期診断, 治療効果判定, 再発診断

Base and Clinical Application of PET for Lung Cancer

Koji Murakami¹

ABSTRACT Basic theory and clinical application for lung cancer of FDG-PET, which recently attract attention, is described. PET has original features different from morphological diagnostic modalities, such as CT or MRI. For various objects including staging, diagnosis of recurrence, monitoring therapeutic effect, screening etc., PET may be effective and probable to add information to conventional imaging modalities. As PET has some defects, examination should be performed with entire understanding for the character of FDG-PET. (JLJC. 2003;43:811-817)

KEY WORDS Lung cancer, FDG-PET, Staging, Therapeutic monitor, Recurrence

はじめに

我が国に初めて PET が導入されたのは 1976 年のことであり、本邦における PET の研究は四半世紀以上に及ぶ事になる。しかしながら近年になり急速に注目されてきた理由は、PET が一部の限られた施設における研究手段から一般病院で可能な臨床検査のひとつへと変化したからであろう。その背景には、たとえば物理学的側面からはサイクロトロン的小型化、PET カメラの高性能化が重要であり、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カメラの開発が必須であった。また社会的側面としては経済的基盤としての FDG-PET 検査の保険適用が重要である。

PET の臨床応用には大きく分けて脳・腫瘍・心臓の 3 つがある。脳・心臓においては以前から PET は重要な研究手法であったが、目的は基礎的な病態解析であり、臨床に広く応用され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」といっても良い。PET における腫瘍イメージングの研究の中で、肺癌は早くから有用性が検討されてきた腫瘍であり、現在では多くの報告がある。本稿では PET の基礎と原理を簡単に説明し、次に肺癌への応用を述べる。

PET の基礎

PET が通常の核医学検査 (SPECT) と最も異なる点は陽電子 (ポジトロン) 放出核種を用いることであり、これにより以下のようなさまざまな特徴が生じる。

1) 薬理学的側面

¹¹C, ¹³N, ¹⁵O など使用される放射性元素が生体構成物質そのものであるため、生理・生科学的活性物質に直接標識できる。つまり体内におけるトレーサーの分布や代謝が正確である。同様な理由で、薬剤も安定しており、副作用がない。また陽電子放出核種は半減期が非常に短く (2 ~ 110 分)、長所としては患者の被曝線量が低く

¹ 国立がんセンター東病院放射線部。

別刷請求先：村上康二，国立がんセンター東病院放射線部，〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1 (e-mail: kjmuraka@east.ncc.go.jp)。

jp)。

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

なるが、短所としては合成時間が限られ薬剤の供給が困難という点が挙げられる。

現在使用されている主な腫瘍イメージング製剤は下記の通りである。

- ・ 18F 標識薬剤
 - 18F-FDG：ブドウ糖代謝
 - 18F- α -メチルタイロシン：アミノ酸代謝
 - 18F-コリン：リン脂質代謝
- ・ 11C 標識薬剤
 - 11C-メチオニン：アミノ酸代謝
 - 11C-コリン：リン脂質代謝
 - 11C-酢酸：脂質代謝

現在最も広く腫瘍イメージングに使われ、保険診療も認可されている薬剤は 18F-FDG である。18F-FDG はグルコースの類似体であり、化学構造上は C-2 の位置の OH 基が 18-F に置き変わったものである (Figure 1)。体

内に投与された FDG は細胞膜を通過して G-6-PO₄(グルコース 6 リン酸) 迄はグルコースと全く同じ代謝経路をたどるが、それ以上は反応が進まない。つまり取り込まれた FDG は細胞内に蓄積することになる。一定濃度以上に蓄積した FDG は、今度は脱リン酸化反応によって逆方向への反応が働き、平衡状態に達する (Figure 2)。癌組織や脳、心臓は脱リン酸化反応を仲介するフォスフォターゼ (脱リン酸化酵素) の働きが弱いために、FDG は他の組織に比べ高い濃度で平衡状態に達することになる (代謝トラッピング)。つまり FDG が癌組織に集積する機序は、単に癌細胞の糖代謝が活発になっているだけでなく、このような「代謝トラッピング」の状態になっているという認識も重要である。

2) 物理学的側面

物理学的側面からみた PET の特徴は、従来の核医学検査に比べて感度と空間分解能が優れている、そして定量

Comparison of Glucose and ¹⁸F-FDG

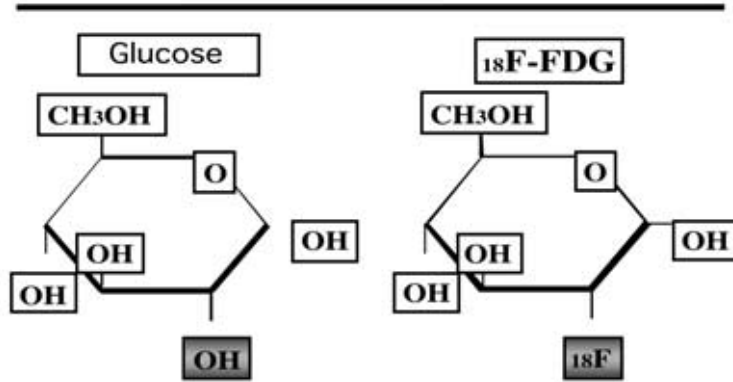


Figure 1. Molecular structure of glucose and FDG.

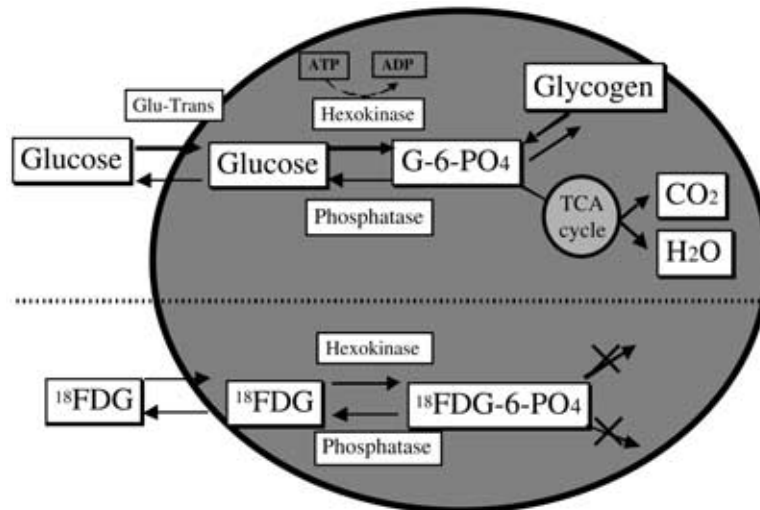


Figure 2. Metabolism of glucose and FDG.

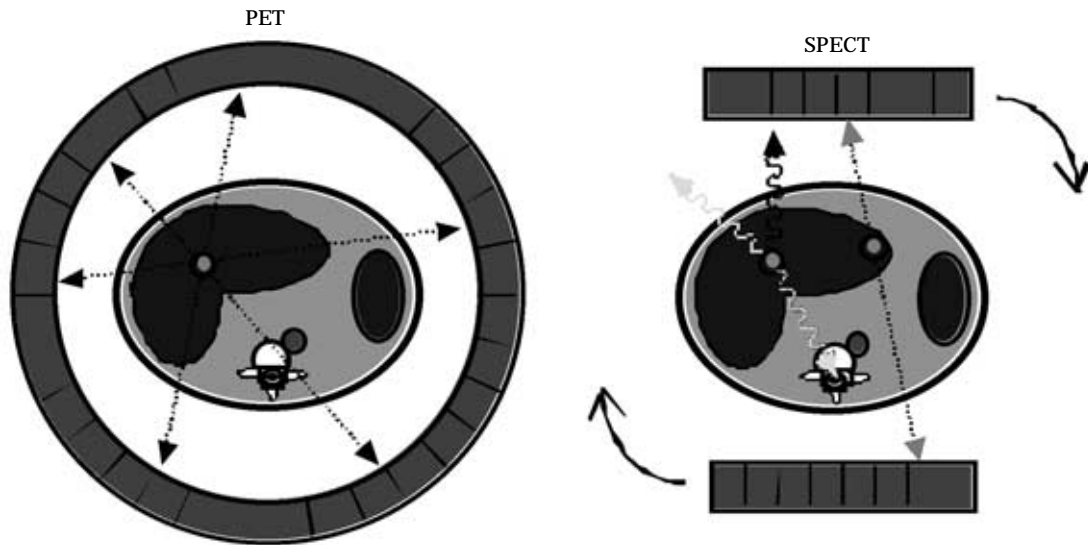


Figure 3. Comparison of PET and SPECT. In PET scanners the blocks of detectors are arranged in rings. When the two photons are detected by two opposite detectors connecting with coincident count circuit, the site of annihilation can be located at a point on the line. In SPECT, the incident direction of the photon is defined by the collimator and whole body data is acquired by rotating camera heads around a patient.

性が高いという点である。

PETはコリメーターを使わないために感度と分解能が良い。PETは原理的に陽電子と電子が衝突し、消滅する際に発生する180度方向の1対の光子(消滅放射線)を測定するわけであるが、検出器には同時計数回路が組み込まれているため、カメラは光子発生源が1対の検出器を結んだ直線上のどこかにあるということを特定できる。つまりコリメーターがなくても光子がどの方向から来たのかが認識できるのである(Figure 3)。

また定量性が高い理由はガンマ線エネルギーが511 keVと均一のために散乱吸収補正が正確に行え、関心領域の放射能が厳密に測定可能だからである。これにより体内の放射性薬剤の濃度がより正確に測定でき、トレーサーとしての重要な要件を満たしているといえる。従来の核医学検査と比べると以上のように多くの利点を備えたPETであるが、他の画像診断に比較した利点・欠点をまとめたものがTable 1である。他の検査も考慮し、PET検査の利点を生かした検査計画を立てることが重要であろう。

肺癌診療におけるPET

肺癌診療におけるPETの役割はスクリーニング、肺結節の鑑別診断、病期診断(特に縦隔リンパ節の診断)、放射線療法や化学療法の効果判定、治療後の再発診断など多岐にわたる。スクリーニングと肺結節の診断に関しては本特集号別稿「肺癌集検セミナー」で触れるので本稿では割愛し、病期診断以降について概略することにする。

Table 1. Comparison of features of PET·CT·MRI

	PET	CT	MRI
Physical features			
Contrast resolution		×	
Spatial resolution	×		
Temporal resolution			
Quantification		×	
Chemical feature			
Metabolic information		×	
Invasiveness			
Cost	×		

1) 肺癌の病期診断(縦隔リンパ節の診断)

肺癌の治療方針決定や予後予測においてリンパ節転移の診断は大きな役割を果たす。現在の臨床診断はもちろんX線CTがゴールドスタンダードであるが、縦隔リンパ節の診断能については短径10mm以上を陽性とした場合に、感度50%~67%、特異度44%~94%程度と報告されている。それに対してFDG-PETの診断能は感度76%~93%、特異度81%~100%と感度・特異度ともにCTよりも優れた成績がでており¹⁻⁵。またmeta-analysisにおいても示されている⁶。しかし当院における縦隔鏡や手術所見と対比した検討では、PET単独では少なからず偽陰性、偽陽性が存在することが示されており、従来の報告ほど良い結果は得られていない。偽陰性の原因としてはリンパ節に占める癌細胞の割合が低い、あるいは

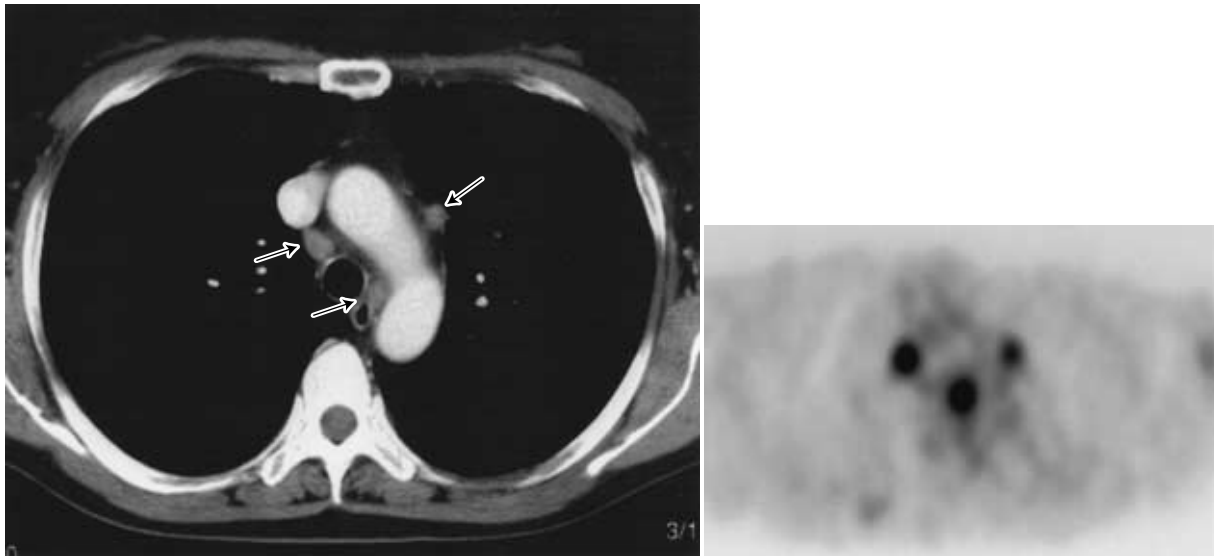


Figure 4. Mediastinal lymph node metastases. a. CT showed some mediastinal lymph nodes swelling with 9~10 mm in diameter (arrow). The diagnoses whether they were metastatic nodes was difficult. b. Strong deposit demonstrated on PET suggested that the lymph node was metastases.

PETの空間分解能の限界などが考えられ、また偽陽性の原因としては sarcoid reaction や生理的な肺門集積があげられる。ただしCTの所見とPETの所見を同時に検討した場合にはCT単独の結果よりも診断能が向上し、この場合には特に特異度よりも感度が向上する。つまりPETはCT診断に対する上乘せ効果があり、リンパ節の診断にはCTとPETのどちらか一方というのではなく、双方を比較して検討することが重要といえる。

2) 放射線療法や化学療法の効果判定

腫瘍に対する治療効果は形態的な変化よりも先に代謝や血流の変化が起きるといわれており、代謝・機能診断の代表であるPETによりがんの治療効果判定が早期に可能になる可能性がある。しかしFDGは炎症にも集積を示すため、放射線治療後の数週間は炎症性変化によりFDGの集積が修飾される。すなわちこの時期にはFDGの集積は腫瘍の viability を反映しないことになる。この変化は3ヶ月前後続くため、この期間中はPETによる治療効果判定はできない。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て、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⁷⁾したがって現在は放射線治療の終了後4~6ヶ月後に効果判定のPETを行うのが一般的に推奨されている。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⁸⁾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。し

かしながら放射線治療の炎症反応は患者ごとの個体差が大きく、場合によっては4ヶ月よりも早期の効果判定が十分に可能と思われる。炎症反応が線量、線質、あるいは癌腫、臓器、宿主要因とどのように関連するのかがPETの適切な施行時期を決めるうえで重要であり、今後の検討課題である。

化学療法においては最近種々の新規薬剤が開発されており、中でも癌細胞を殺さないタイプの分子標的薬剤が目ざされている。肺癌においては非小細胞肺癌に対してゲフィニチブ(イレッサ)が使用されているが、これら non-cytotoxic drug は細胞縮小効果が必ずしも期待できないために、形態画像による効果判定が困難といわれている。このような場合には腫瘍細胞の活動性を反映するPETが効果判定における有効な画像診断として考えられる。

3) 治療後の再発診断

手術や放射線治療を行うと局所には癒痕化・線維化といった形態的变化が残るため、しばしば再発との鑑別が問題となる。CTやMRIでは過去の画像と詳細に比較するほかはないが、FDG-PETでは癒痕組織には集積せずに再発のみが明瞭に描出されるため、局所再発の診断に有用性が高い。さらに胸膜肥厚や胸水の一部に小さな胸膜転移が存在する場合もCTのみでの鑑別は難しく、PETが役立つことが多い。肺癌術後の症例においてPETの局所再発の診断能について検討したInoueら⁹⁾の報告によれば、感度は100%、特異度は62%であった。また全身の撮像により予期しない遠隔臓器に再発が発見されることもあり、このような有用性はPET独特の特徴と考

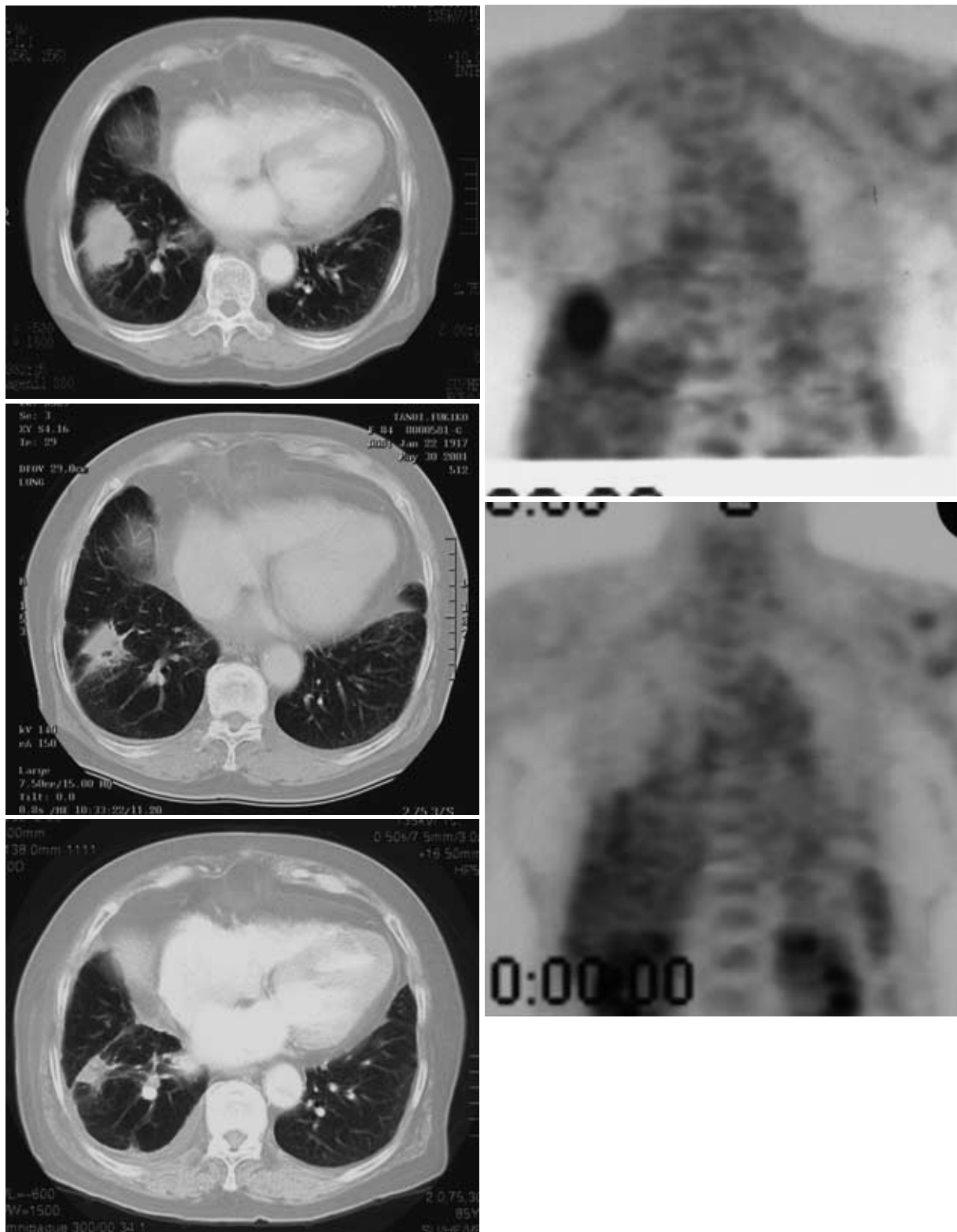


Figure 5. Monitoring effect of proton therapy. a. CT before therapy. A lung cancer was noted at right lower lobe. b. PET before therapy. The tumor showed strong accumulation. c. CT after 1 month from the end of proton therapy. Residual tumor was clearly depicted though it showed shrinkage. d. PET after 1 month from the end of proton therapy. We can diagnose CR (complete response) at this time for no deposition of FDG to the tumor. e. CT after 1 year from the end of proton therapy. No evidence of recurrence though there still remained smaller tumor.

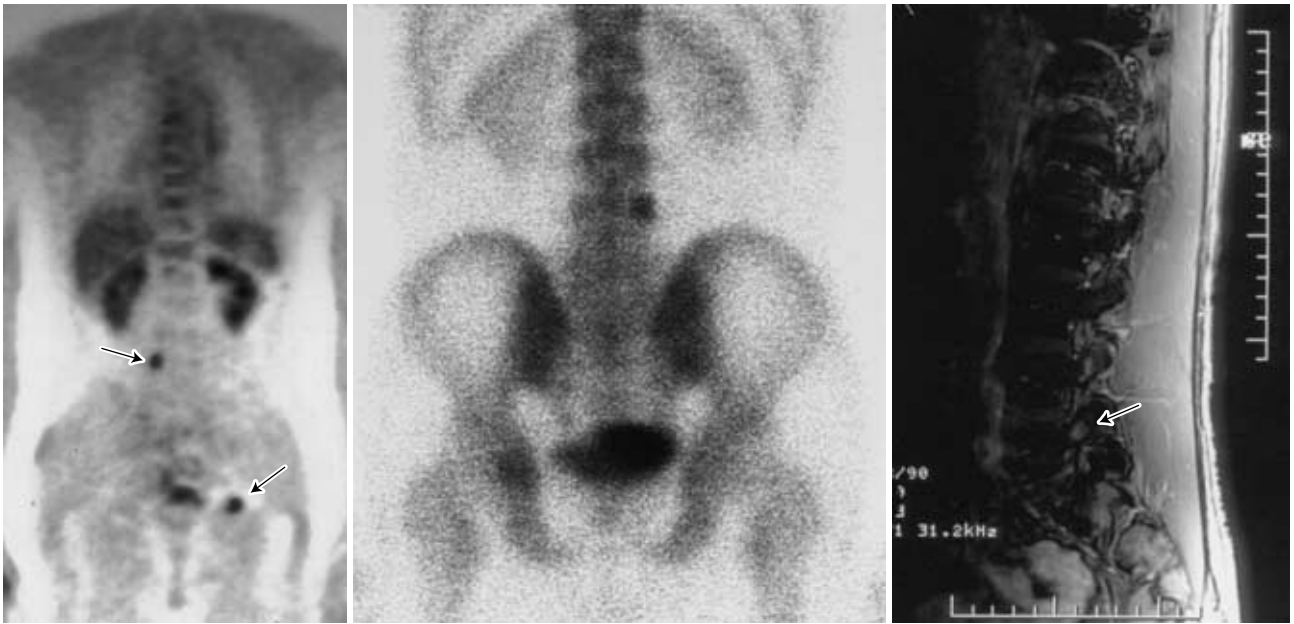


Figure 6. A case of bone metastases after operation of lung cancer with elevation of CEA. a. PET demonstrated faint hot spots in lumbar spine and iliac bone (arrow) b. Bone scintigram (posterior view) also showed abnormal deposits at the same location with PET. c. Bone metastases were confirmed on MIR(arrow) In this case, PET was performed after chest and abdominal CT because CEA level showed gradually increasing. In case of suspected cancer recurrence by continuous elevation of tumor marker, PET may be put ahead of other imaging modality for avoiding unnecessary cost and time.

えられる。

ところで、肺癌術後の経過観察中に腫瘍マーカーが漸増しているにもかかわらず、画像診断では異常が発見されない例が存在する。当院において肺癌術後の経過観察中に胸部・腹部 CT では異常所見がないものの CEA が次第に上昇してきた 10 例患者を検討したところ、PET により 10 例中 3 例に縦隔リンパ節転移が発見され放射線治療が施行された。また 2 例で骨転移が、1 例で胸膜転移が発見された。今回は CEA の上昇患者に絞って検討したが 6 割に何らかの病変が発見され、特に縦隔リンパ節や骨転移の発見に有用性が高かった。しかも再発の場合には 1 ヶ所に見つかっても同時に他臓器にも再発が存在する可能性がある。たとえ胸部・腹部 CT において異常所見がない場合でも、腫瘍マーカーが高値を示す場合には病変がどこかに存在する可能性があるため、全身 PET の良い適応である。したがって再発巣の治療方針を決めるうえでも全身検索が可能な PET の役割は重要であり、肺癌の再発診断においては FDG-PET を積極的に施行すべきであろう。

PET の将来

現在の FDG-PET の問題点はサイクロトロンや PET カメラが高額であり、広い設置場所が必要ということである。しかしあと数年で FDG の商業ベースでの供給が

開始される予定である。FDG が供給されれば一般病院ではカメラだけの設置ですむことになり、初期投資や維持費が格段に安くなる。FDG の供給開始は核医学検査の動向を変えるであろう。

また、近いうちに PET と CT が組み合わさった CT-PET が登場する。これは解剖学的情報が乏しい PET の欠点を補うものとして注目される。以前から別々に撮影された CT と PET の画像をコンピューター上で重ね合わせるという作業は行われてきたが、どうしても体幹部では位置がずれてしまい、手間も煩雑であった。それが CT-PET では同一寝台で行われるため解剖学的な位置ずれが起きず、画像合成が完全に自動化される。おそらく小さな胸膜病変やリンパ節の診断に有用であろうと思われる。既に欧米では 100 台以上が稼働しているが、本邦では薬事承認が遅れている。承認が降りれば国内でも急速に導入が進むことは間違いない。

一方、PET を放射性薬剤面から見ても将来的に極めて有望な分野といえる。近年の分子生物学の著しい進歩は今後創薬分野にも応用されていくものと考えられるが、画像医学への応用、つまり広い意味での診断薬開発に最も有利なのが放射性医薬品である。たとえば造影剤の投与量を比較してみると、X 線 CT で投与されるヨード造影剤は約 100 g、MRI では約 10 g、それに対して核医学検査はわずか数 μ ~ pg である。PET も含めた核医学はその

優れた感度という特徴を生かして、分子生物学を応用した新しい診断用薬剤を開発する可能性を秘めている。

おわりに

「形態画像」の代表的である X 線 CT の空間分解能は現在 0.1 ~ 0.2 mm に達し、既に肉眼の分解能を上回っている。しかし実際には直径 10 mm のがんを発見できない場合も多く、これは「コントラスト」が足りないからである。つまり形態診断はすでに限界点に近づいているものといえよう。一方、生物はどの細胞も何らかの機能を果たしているのであり、悪性腫瘍も根本は細胞の「機能異常」が出発点と解釈できる。今後の画像診断に期待されるのは、これら細胞の機能異常を特異的に、かつ敏感に検出することであり、その意味で「機能診断」の代表である PET 診断は今後さらに重要になってくるものと思われる。

REFERENCES

- 1 . Lowe VJ, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol.* 1998 ; 16:1075-1084.
- 2 . Wahl RL, et al. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG-PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology.* 1994 ; 191 : 371-377.
- 3 . Sasaki M, 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.* 1996 ; 23:741-747.
- 4 . Steinert HC, et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG-PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology.* 1997 ; 202, 441-446.
- 5 . Vansteenkiste JF, 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.* 1997 ; 112:1480-1486.
- 6 . Dwamena BA, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology.* 1999 ; 213 : 530-536.
- 7 . Hebert ME, 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.* 1996 ; 19:416-421.
- 8 . Baum RP, et al. Pulmonary nodules and non-small-cell bronchial carcinoma. In : Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ, eds. *PET in Oncology.* Springer, 1999 : 102-119.
- 9 . Inoue T, et al : Detection of recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med.* 1995 ; 396 : 788-793.