

## $^{18}\text{F}$ -FDG-PET の肺癌検診への応用

村上康二<sup>1</sup>

**要旨** 近年 FDG-PET を検診に用いる施設が増えているが、検診の有効性を十分に証明できるデータはない。PET は確かに充実性肺癌の検出率は良好であり、胸部 X 線によるスクリーニングよりは発見率で上回るものと予想される。しかし淡い陰影に関しては PET の偽陰性が高いことが知られており、早期発見という点においてはヘリカル CT の方が優れている可能性が高い。一方、早期発見が生存率の向上に寄与するかどうかはまだ議論の余地が残っている。PET は肺癌だけでなく他の部位のがんもスクリーニングできるという大きな特徴を持つ検査法であり、今後の PET 検診の有効性を論じるうえでは他臓器のがんにおける検討、あるいは検診施設からの正確なデータの開示が必須である。(肺癌 . 2003;43:1033-1038)

**索引用語** 肺癌, 検診, FDG-PET, ヘリカル CT, 早期診断

## The Application of $^{18}\text{F}$ -FDG-PET for Lung Cancer Screening

Koji Murakami

**ABSTRACT** Though the number of clinics that use FDG-PET for cancer screening has been increasing, sufficient evidence of efficacy is not proved. It is sure that FDG-PET can clearly depict solid lung cancer, and it may be superior to chest X-ray for detecting lung cancer in screening. On the other hand, as a faint pulmonary shadow is known to be difficult to reveal on FDG-PET, helical CT may more effective than PET for early detection of lung cancer. There is another problem that early detection of cancer really contribute to improve survival ratio. As FDG-PET has a merit to be able to not only detect lung cancer but also catch various malignancy, accumulation of correct data from many clinics and discussion for other malignant tumors are indispensable for proving the efficacy of cancer screening using FDG-PET. (JLCC. 2003;43:1033-1038)

**KEY WORDS** lung cancer, FDG-PET, screening, early detection

### はじめに

悪性腫瘍は一般的にブドウ糖代謝が亢進しているため、FDG は様々な種類のがんに集積する。したがって FDG-PET は本来 one-stop shopping (一ヶ所で何でも揃う買い物) のがん検査法として真価を発揮するのであって、肺癌のみを標的とした「肺癌検診への応用」といった使用法は適切ではない。しかしながら FDG-PET の検診における有効性を検討するには、まず各臓器別に有効性を分析しなければならないことも確かである。そこで本稿では最初に「PET によりどのような肺癌が発見でき、どのようながんを見落とすか」について述べる事と

する。

次に FDG-PET によるがん検診について概略するが、当院はがん専門病院であるために検診は行っていない。現在 FDG-PET をがん検診に応用する試みは主に民間病院主導で進められており、ここ数年間に日本各地で施設数が急増している。しかし検診のデータについてはようやく数施設から発表されてきた段階である。まだ PET 検診の有効性を示すデータとしては不十分なものと考えられるが、これらのデータについても簡単に紹介したい。

### 1) 結節の診断

肺結節の診断に関する従来の研究はほとんどが質的診断に関するものである。すなわち CT だけでは鑑別が困

<sup>1</sup> 国立がんセンター東病院放射線部

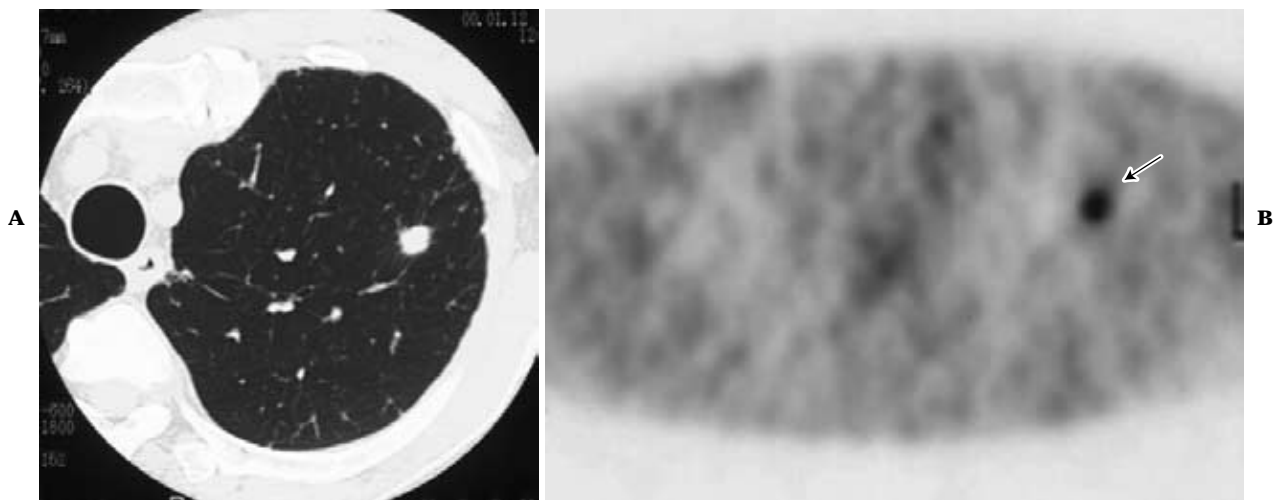
難な結節病変において、PETで良悪性の鑑別が可能かどうかという研究である。たしかに直径1 cm前後の小病変は生検も確実とはいえず、非侵襲的なPETはCTの次に行われる検査法として意義がある。文献的に孤立性肺結節影の鑑別診断にFDG-PETが有用であるという報告はKubotaら<sup>1</sup>の報告を端緒とし、多数の追試が行われている<sup>2-5</sup>。これらの報告では感度89~100%、特異度67~100%とされ、FDG-PETの有用性は確立されているといっている。

当院において孤立性肺結節の診断でPETが施行された症例60例を解析した結果を以下に記す。結節の大きさは8 mm~28 mm・石灰化を伴わない・臨床的に炎症所見がないものを対象とし、またすりガラス陰影を伴うものを除外した。最終診断は病理学的、あるいは6ヶ月の

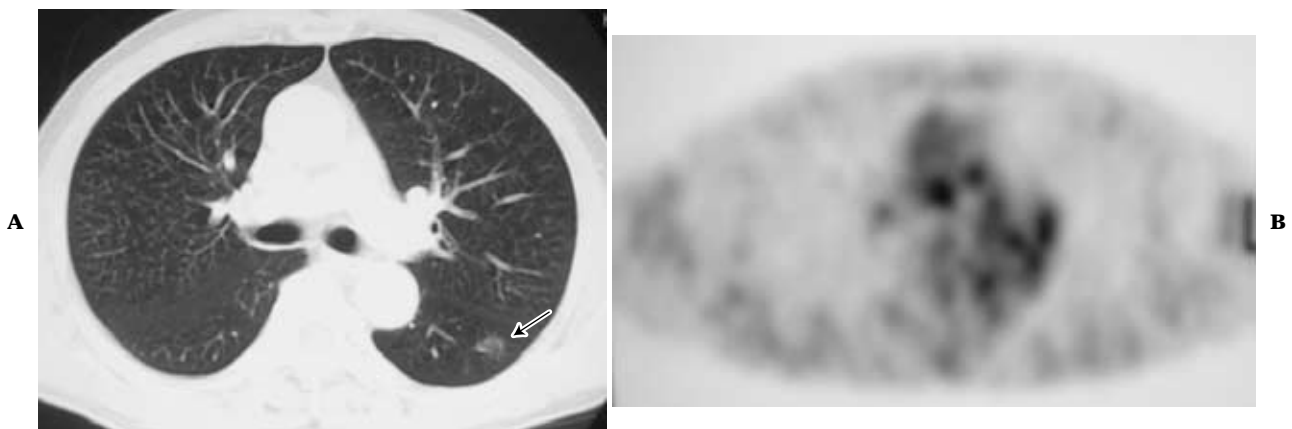
観察期間で判定が行われ、肺癌29例、良性31例であった。結果はCT単独では感度93%、特異度65%、正診度78%であり、CTとPETの両方を考慮して診断した場合は感度:89.7%、特異度:74.2%、正診度:81.7%であった。したがって感度に有意な変化は見られないが、特異度が若干上昇したものと考えられる。

なお、FDGは良性疾患でも活動性の炎症に集積することがあり、偽陽性の原因になる。われわれも結核腫に強い集積を示した例を経験している。また肺結節への強い集積と同時に大腸にも強い集積が発見された患者は、手術の結果大腸癌の孤立性肺転移の最終診断になった。PET検査は全身の検索が可能のため、予期しないところに病変が発見されることは決してまれではない。

一方、肺癌29例中集積が認められなかった例が3例あ



**Figure 1.** A. CT; A lung nodule (φ8 mm) was clearly depicted. B. PET; A solid lung cancer usually revealed apparently on FDG-PET (arrow; true positive).



**Figure 2.** Bronchioloalveolar cancer. A. CT; A faint shadow (φ10 mm; arrow) was depicted in left upper lobe. B. PET; There showed no abnormal uptake (false negative). Faint deposits noted in mediastinum were physiological accumulations.

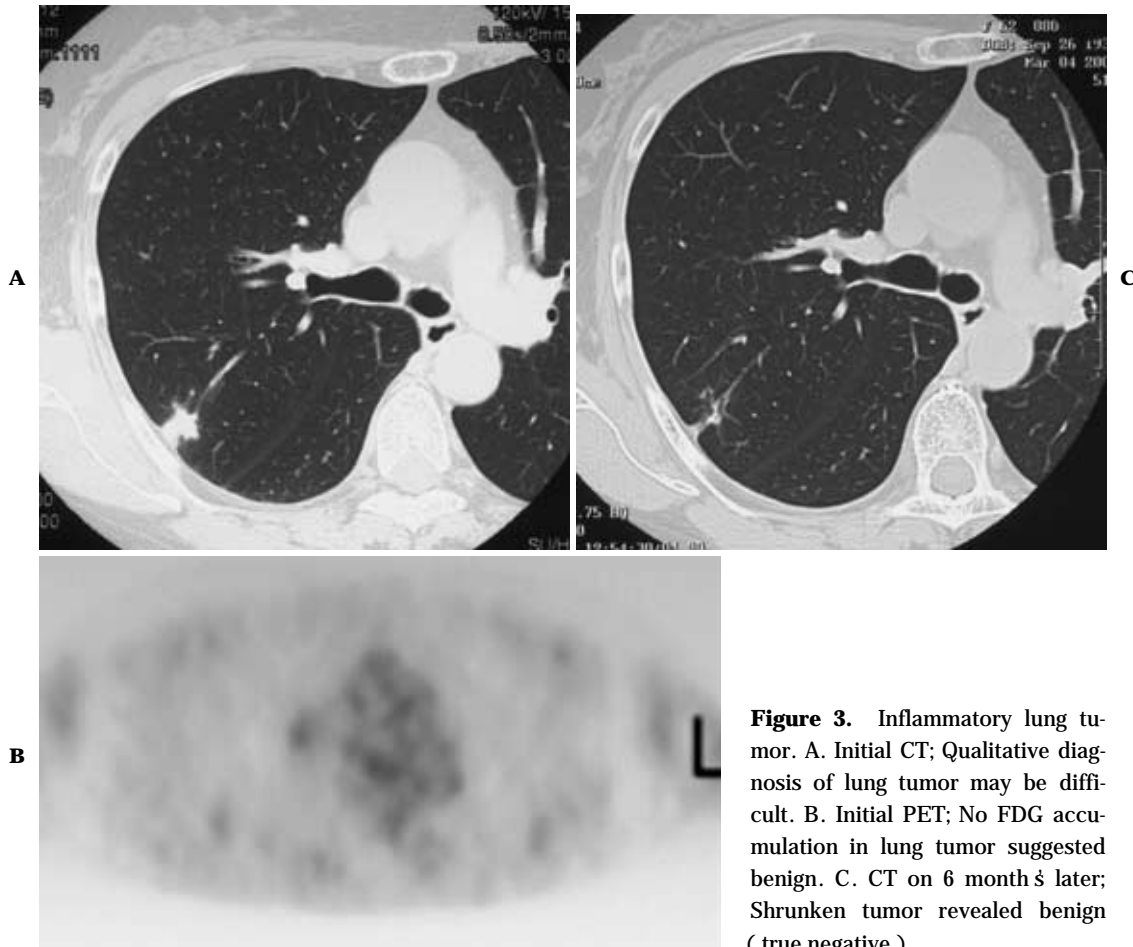
り、いずれも高分化型腺癌であった。高分化型腺癌の中でも特に肺胞上皮がんは東らの報告<sup>7</sup>で述べられている通り FDG の集積が少なく、偽陰性を呈する疾患として重要である。肺胞上皮癌は thin-slice CT では GGO (ground-glass opacity) を呈することで知られているため、CT において GGO を伴う腫瘤における PET の診断能は低い。また一般的に腺癌は扁平上皮癌に比べ FDG の集積が弱いために、時に炎症性集積との鑑別が困難な事がある。この機序としては Glut-1, HK-11 などの糖代謝たんぱくの発現の違いや、細胞密度の差などが考えられている。

ところで、検診の場合には肺病変の質的診断よりも存在診断(感度)が重要になる。当院の結果では CT 単独の方が PET を施行する場合よりも感度では上回っていたが、ほとんど有意差がない。今回は GGO の症例は含んでいないので、GGO の症例を含めば CT の方が PET よりも感度において優れることは間違いないであろう。しかし肺野に陳旧性結核など線維化や浸潤影が強い場合には癌の検出に CT よりも PET の方が有用な場合もある。

## 2) PET によるがんのスクリーニング

PET をスクリーニングに用いる試みは日本で初めて開始された。希望者は自費で PET 検査を受けることになるが、少なくとも首都圏においては希望者が多く、現在稼働している検診施設は予約が一杯だと聞いている。これは「非侵襲的で安全」「全身が調べられる」「がんの種類に依存しない」という FDG-PET の特徴(厳密に言えば正確ではない)ががん検診として一般の人々の人気を集めているものと考えられる。

PET によるスクリーニングは今後実施施設が増えるにつれ報告も増加するものと思われるが、FDG-PET によるがん検診をいち早く取り入れた山中湖クリニックによる報告<sup>8</sup>では、1994年10月~2002年4月に受診した6,147人、計13,243検査中、PETで検出されたがんが75例あり、そのうち肺癌は19例あったと述べている。これは受診者の0.31%、全検査数の0.14%に肺癌を発見することになる。一方、ヘリカルCTによる検診<sup>9</sup>の報告では1,369人、計3,457検査中15例で末梢性肺癌を発見しており、これは受診者の1.1%、全検査数の0.43%に相当す



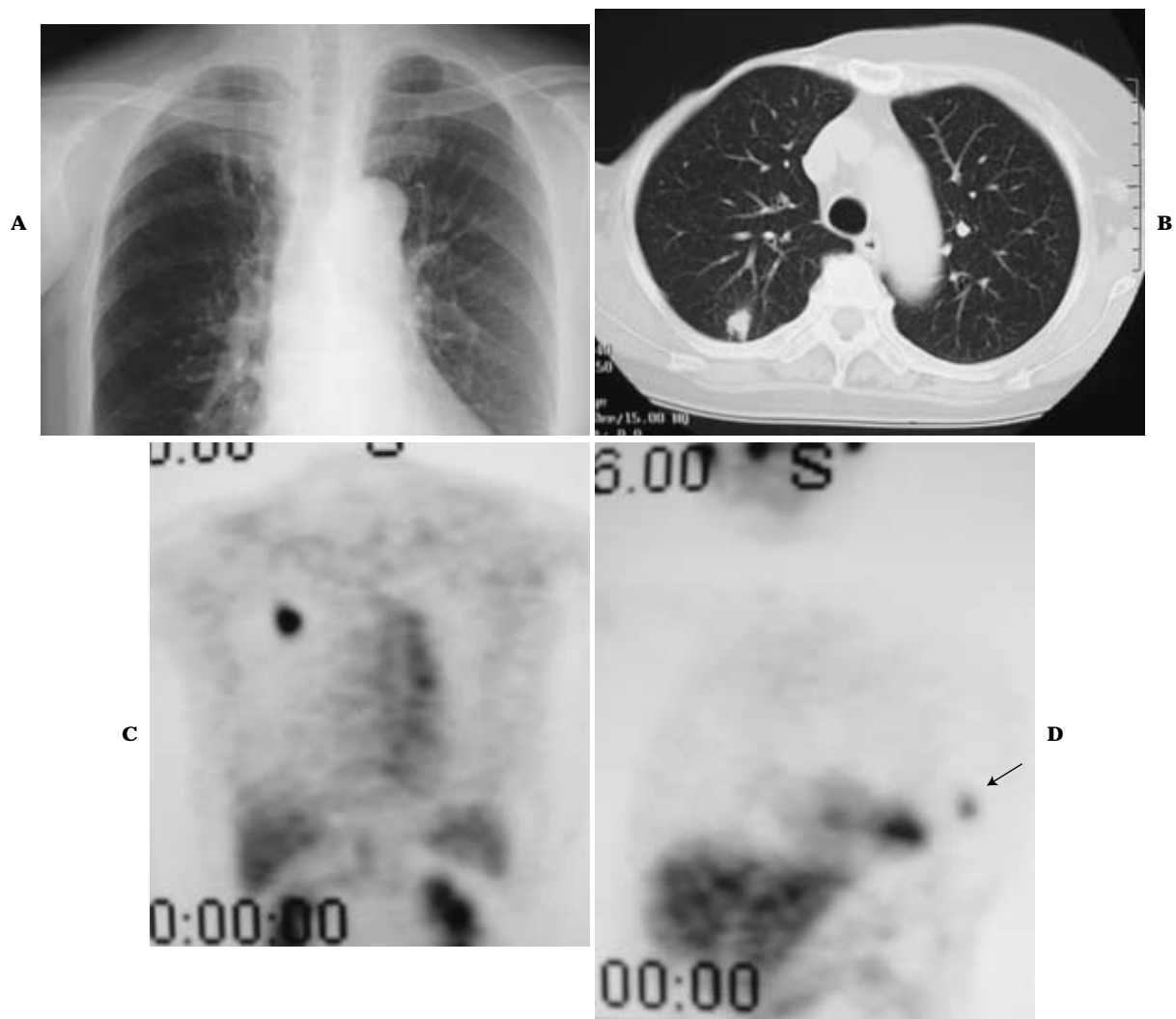
**Figure 3.** Inflammatory lung tumor. A. Initial CT; Qualitative diagnosis of lung tumor may be difficult. B. Initial PET; No FDG accumulation in lung tumor suggested benign. C. CT on 6 months later; Shrunken tumor revealed benign (true negative)

る。つまり数字だけをみればヘリカルCTの方がPETよりも検出率は優れており、しかも山中湖クリニックの報告によるとPETで陰性だった肺癌が9例あり、これはCTで見ついている。前述の如く淡い陰影はPETの集積が低いことが知られており、早期肺癌は肺胞置換型の淡い陰影であることを考慮するとCTの方が優れていることが予想できる。つまり肺がんの早期診断ということに絞れば、喀痰細胞診とヘリカルCTの方が発見率においてFDG-PETを上回るであろう。

なお、従来の胸部X線写真と喀痰細胞診の組み合わせによる住民検診は0.05%前後の発見率である。山中湖ク

リニックは会員制、ヘリカルCTの検診も高危険群の会員に施行されており、母集団に偏りがあることは確かである(selection bias)。したがって一概に数字をCTやPETの検診と比較することは難しいが、従来の胸部X線写真と喀痰細胞診による検診よりはPET検診の方が若干発見率が高いのではないかと想像する。

ところで、検診の有効性を論じるのは発見率だけではない。少なくとも肺癌の早期発見という点からみれば、ヘリカルCTの方がPETよりも優れることは確かであろうが、CTによる早期発見群とPET検診による発見群とでは生命予後に差があるかどうかは明らかでない。た

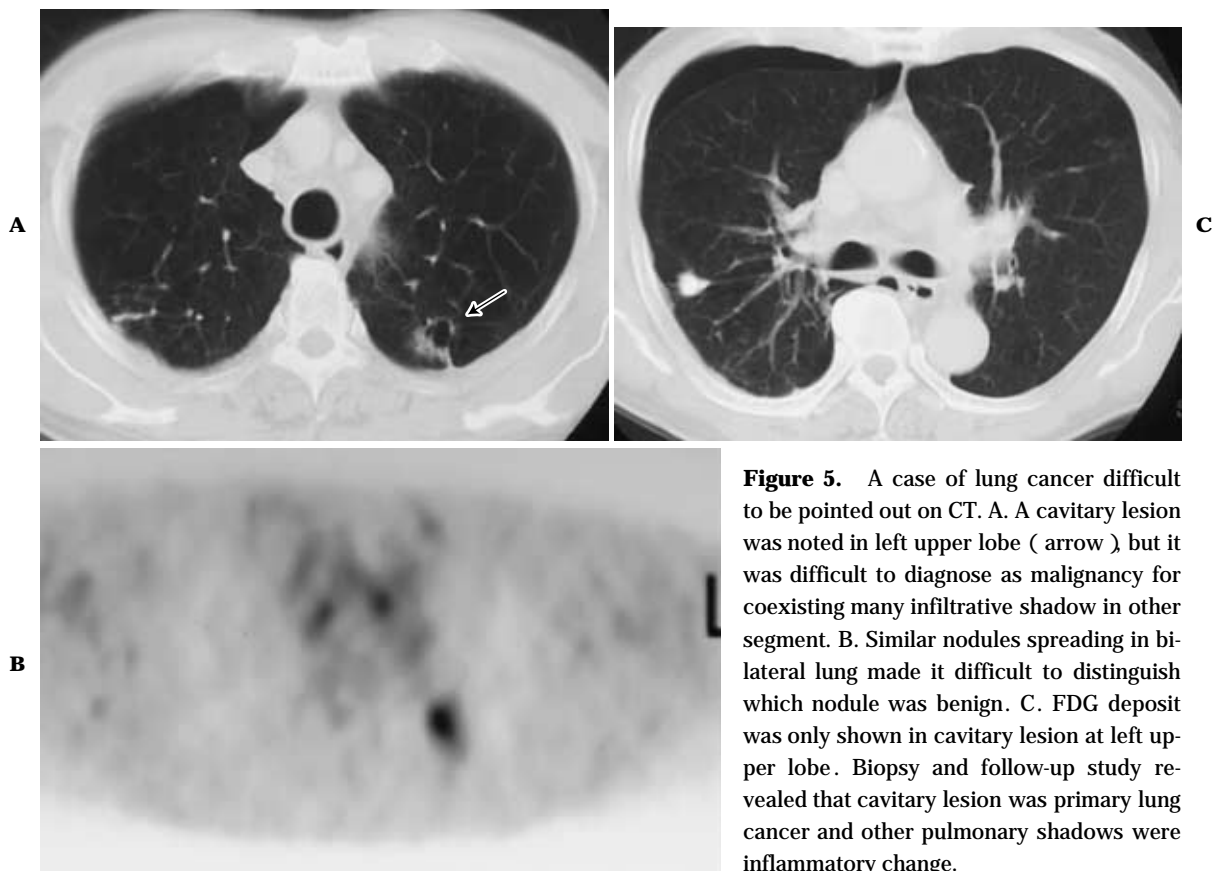


**Figure 4.** A lung tumor found in a patient having a history of surgery of breast cancer. Another breast cancer was found by chance on PET. A. A faint shadow in right upper lobe may be difficult to be pointed out on plain X-ray. B. A pulmonary tumor ( $\phi 10$  mm; arrow) disclosed on CT was difficult to diagnose whether it was benign or malignant. C. Strong uptake to pulmonary nodule on PET suggested to be malignant. D. There showed abnormal deposit on left breast by chance (arrow). According to pathological report, pulmonary nodule was clarified as tuberculoma (false positive on PET), and breast tumor was confirmed as cancer. FDG-PET has unique feature that it can not rarely find unexpected lesion incidentally.

例えばCTで発見できるがPETでは検出困難なGGOはdoubling timeが長い、つまり成長が遅いことが知られている。この場合ヘリカルCTによるGGOの検出はlength biasやoverdiagnosis biasの影響を受けるのではないかという議論がある。さらにGGOをCTで経時的に観察した報告<sup>10</sup>では、GGOは経時的に増大した後に充実性成分が出現し、そして充実性成分が次第に大きくなる。PETでは充実性腫瘍であれば検出率が高くなるため、ヘリカルCTよりも時間的に遅れて肺腫瘍を発見することになるが、その場合にはlead-time biasを考慮しなくてはならない。ヘリカルCTによる早期発見が生命予後の改善につながるかどうかという検証が必要である。

一方、PETには肺がんでなく他臓器の癌が発見できるという大きな特徴がある。したがって単に「がんの発見率」ということであれば、先の山中湖クリニックのデータではPETにより75例の癌(受診者の1.2%)が見つかったことになり、ヘリカルCTにおける肺がんの発見率を大きく上回る。発見されたがんは頻度順に肺癌、甲状腺癌、大腸癌、乳がんと報告されており、甲状腺癌を除けばいずれもがん死の上位を占めるものである。肺癌だけでなく乳がん・大腸癌など頻度の高いがんも1回の検査で比較的良好に描出される長所は他の検査に見ら

れないPET独特のものである。検診は肺のほかにも胃がん検診、乳がん検診、大腸がん検診など各臓器別の検診があるため、今後PET検診の有効性を証明するには各臓器別のがんの発生率や検出率を比較する必要がある。これには各施設共同の大きな母集団による解析が不可欠であり、全身PETによるがん検診の有効性を科学的な数字で示すにはもうしばらくの時間が必要であろう。筆者の私見としては、各臓器別の検診に比べればPETの検出率が劣ることはまちがいない。したがって定期的に臓器ごとの検診を受けているのであれば、おそらくPET検診の有用性は低いものになるだろう。しかし全身が非侵襲的に1回でスクリーニングでき、しかも(たとえ早期がんではなくても)治療可能な段階であれば様々な臓器の悪性腫瘍を十分に発見できる現在の検出能を考慮すると、ふだん検診を受けていない人間にとってはPET検診の有用性は十分に高いものと考えられる。つまりPET検診のメリットは非侵襲的に、かつ1回の検査で広い範囲のがんが調べられることであり、決して早期発見というわけではない。現時点でのPETはコストが高い、検査時間が長い、あるいは偽陽性が多いといった欠点も多く、公費を使う住民検診にはほど遠いものである。しかしながら自由診療として、個人の意思で行う検診ということで



**Figure 5.** A case of lung cancer difficult to be pointed out on CT. A. A cavitory lesion was noted in left upper lobe (arrow) but it was difficult to diagnose as malignancy for coexisting many infiltrative shadow in other segment. B. Similar nodules spreading in bilateral lung made it difficult to distinguish which nodule was benign. C. FDG deposit was only shown in cavitory lesion at left upper lobe. Biopsy and follow-up study revealed that cavitory lesion was primary lung cancer and other pulmonary shadows were inflammatory change.

あれば相応の有用性は十分に持つ検査法と思われる。

### 3) おわりに

検診の有効性を科学的に示すのは非常に難しく、多くの費用と手間をかけなければならない。会員制のドックであればそれほど問題ないが、今後不特定多数の住民に対して検診をやるのであれば、PET 検診について多くの、そして正確な情報が必要である。今までは「PET 検診でがんが見つかった」、つまり真陽性の数字が多く報告されてきているが、これからは偽陰性、偽陽性の数字も正確に報告されなければ科学的な検討ができない。一方、単なる検診施設では患者の追跡調査が難しく、これらの正確な統計が困難な場合も多い。その点、来年に開始される国立がんセンター中央病院の PET 検診には正確な解析と情報公開を期待したい。

### REFERENCES

- 1 . Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med*. 1990;31:1927-1933.
- 2 . Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology*. 1993;188:487-490.
- 3 . Hubner KF, Buonocore E, Singh SK, et al. Characterization of chest masses by FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med*. 1995;20:293-298.
- 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*. 1997;52:438-441.
- 5 . Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol*. 1998;16:1075-1084.
- 6 . Goo JM, Im JG, Do KH, et al. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology*. 2000;216:117-121.
- 7 . Higashi K, Ueda Y, Seki H, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med*. 1998;39:1016-1020.
- 8 . 中井勝彦, 他 . がん検診における FDG-PET . 臨床放射線 2002;47:1137-1148.
- 9 . Kaneko K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996;201:798-802.
- 10 . Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern. *AJR*. 2003;180:817-826.