

転移リンパ節が FDG-PET 偽陰性を示した PET 陽性肺腺癌の 1 手術例

根津賢司^{1,2}・佐藤之俊^{1,3}・松井啓夫¹・
奥村 栄¹・中川 健¹・石川雄一³

要旨 **背景**．肺癌の術前検索として肺門および縦隔リンパ節転移，遠隔転移の正確な診断は手術適応や術式などの治療方針を決定する上で重要であり，¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose を用いた positron emission tomography (以下 FDG-PET) は肺癌の病期診断において非常に有用な検査となっている．今回 FDG-PET 陽性肺腺癌において肺門リンパ節転移が FDG-PET 偽陰性であった 1 手術例を経験したので報告する．**症例**．55 歳男性．右 S⁹ 原発の最大径 70 mm の中分化型腺癌で CT にて肺門リンパ節(# 11s, # 11i) の腫大および左副腎腫大を認め，FDG-PET を施行した．原発巣は FDG の著明な集積を認めたが，肺門リンパ節，左副腎は集積を認めず，術前診断 cT2N0M0 stage IB として右下葉切除の予定で手術に臨んだ．術中の迅速病理診断で肺門リンパ節は転移の所見であり，中下葉切除，完全切除を施行した．病理組織診断にて原発巣はコロイド腺癌と粘液産生充実型腺癌の所見を併せ持つ混合型腺癌であり，リンパ節転移巣は多量の粘液を含み，コロイド腺癌のうちの乳頭型腺癌の成分が転移したものと考えられた(pT2N1M0 stage IIB)．**結論**．肺癌において，本症例のような経験を踏まえて FDG-PET の偽陽性，偽陰性になりやすい症例の検討を進め，より正確な治療前診断を行うことが重要である．(肺癌．2005;45:381-386)

索引用語 肺癌，FDG-PET，病期診断，腺癌

A Case of FDG-PET Positive Lung Cancer With Hilar Lymph Node Metastases, Which Showed False Negative FDG-PET Findings

Kenji Nezu^{1,2}; Yukitoshi Sato^{1,3}; Yoshio Matsui¹;
Sakae Okumura¹; Ken Nakagawa¹; Yuichi Ishikawa³

ABSTRACT **Background.** The accurate evaluation of cancer metastases to hilar or mediastinal lymph nodes or distant organs is very important for the decision of treatment strategy in lung cancer. Recently, positron emission tomography with ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) has become considered useful for the staging of lung cancers. **Case.** A 55-year-old man with an adenocarcinoma of the right lung was admitted to our hospital for surgical treatment. Enhanced CT scan showed a tumor (measuring 70 mm in diameter) in S⁹ and swollen hilar lymph nodes (# 11s and # 11i) and left adrenal gland. FDG-PET showed positive accumulation at the primary site, but not in the hilar lymph nodes and the left adrenal gland. Right lower lobectomy was planned based on a pre-operative diagnosis as clinical stage IB(cT2N0M0). Since intraoperative frozen sections of the hilar lymph nodes showed metastases of mucinous adenocarcinoma, right middle and lower lobectomy with lymphadenectomy was performed. Histologically, the right lung tumor was adenocarcinoma with mixed subtypes, consisting of colloid adenocarcinoma and solid adenocarcinoma with mucin. Metastatic lymph nodes showed features of colloid adenocarcinoma with abundant mucin. **Conclusion.** The

¹癌研究会 有明病院呼吸器外科；²愛媛県立中央病院呼吸器外科；³癌研究会 癌研究所病理部。

別刷請求先：根津賢司，愛媛県立中央病院呼吸器外科，〒790 0024 愛媛県松山市春日町83 (e-mail: s-knezu@eph.pref.ehime.jp)。

¹Department of Chest Surgery, Cancer Institute Hospital, Japan;

²The Division of Chest Surgery, Ehime Prefectural Central Hospital,

Japan; ³Department of Pathology, Cancer Institute, Japan.

Reprints: Kenji Nezu, The Division of Chest Surgery, Ehime Prefectural Central Hospital, 83 Kasuga-machi, Matsuyama-shi 790-0024, Japan (e-mail: s-knezu@eph.pref.ehime.jp)

Received January 20, 2005; accepted June 17, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

analysis of FDG-PET false positive cases and negative cases of lung cancers should improve the accuracy of lung cancer staging(*JJLC*. 2005;45:381-386)

KEY WORDS Lung cancer, FDG-PET, Clinical stage, Adenocarcinoma

症 例

患者：55歳，男性．

主訴：胸部異常陰影．

家族歴，既往歴：特記すべきことなし．

喫煙歴：20本/日×35年，喫煙指数=700．

現病歴：2004年夏の検診にて胸部異常陰影を指摘され，近医を受診した．精査にて肺癌と診断され，手術を勧められ当科紹介となった．

入院時現症：身長170cm，体重82kg，血圧150/90mmHg，脈拍66/分，整，体温36.8．胸部聴診上右下肺野の呼吸音減弱を認めた．表在リンパ節触知せず．

入院時検査所見：血液生化学検査にて異常所見なく，腫瘍マーカーはCEA，SCC，Pro-GRPいずれも正常であった．動脈血ガス分析，呼吸機能も良好であった(Table 1)．

胸部単純X線写真(Figure 1)：右下肺野に70×52mm大の境界明瞭な腫瘤影を認めた．

気管支鏡検査：観察可能な気管支内に異常所見は認めなかった．X線透視下に経気管支鏡針吸引細胞診を行い，B⁹，B¹⁰より腫瘍に到達し，肺腺癌と診断された．

胸腹部造影CT検査(Figure 2A-D)：右肺下葉に径71×50mm大の境界明瞭，分葉状で胸膜陥入を伴った腫瘤影を認めた(Figure 2A)．#11s，#11iリンパ節の腫脹(CT値：6～15HU)を認め(Figure 2B，2C)，リンパ節転移が疑われた．また約2.0cm大の厚みを帯びた左副腎腫大を認めた(Figure 2D)．

骨シンチ，脳MRIにて遠隔転移所見を認めなかった．

FDG-PET検査(Figure 3A，3B)：肺門リンパ節#11s，#11i)および左副腎の転移の有無を判断するために

FDG-PETを施行した．右肺下葉腫瘤に一致して著明なFDGの集積を認め(standardized uptake value (SUV) max: 6.8)，悪性が疑われた．しかし，CTで腫大を認めた肺門リンパ節や左副腎にFDGの異常集積は認めなかった．また，その他の遠隔臓器に異常集積も認めなかった(Figure 3A，3B)．

以上より，右肺原発腺癌 cT2N0M0 stage IBの術前診断にて手術を施行した．

手術所見：後側方切開，第5肋間開胸にて胸腔内に入った．胸膜播種，胸水は認めずD0，E0であった．腫瘍はS⁹に存在し，著明な胸膜陥入を外側および横隔膜面に認め，胸膜浸潤P1と診断した．分葉は良好で，まず葉間より肺動脈を剥離し，約1.5cm大に腫大した#11s，#11iを郭清した．迅速病理診断にていずれも mucinous adenocarcinomaの診断であった．以上の所見より右中下葉切除+ND2aおよび上葉気管支周囲リンパ節(#12u)郭清，完全切除を施行した．原発巣の剖面では境界明瞭な分葉状の充実性腫瘍で，圧迫にて一部粘液を含んでいた．これに対し，迅速病理診断に提出したリンパ節#11s，#11iの剖面では大部分が黄褐色粘液を含んで弾性軟であり，充実部が乏しい所見であった．

切除標本肉眼所見(Figure 4)：右下葉S^{9a}に炭粉沈着を伴った60×45×45mm大の灰白色，充実性，分葉状，境界明瞭な腫瘍を認め，剖面にてわずかに粘液を含み，一部に壊死も認めた．

病理組織学所見：原発巣は乳頭型腺癌と腺房型腺癌からなるコロイド腺癌の所見と粘液産生充実型腺癌の所見を併せ持つ混合型腺癌の診断であった(Figure 5A，5B)．胸膜浸潤は認めず，リンパ節転移は迅速病理診断で提出した#11s，#11iのみであった．リンパ節転移巣は多量

Table 1. Laboratory Data on Admission

Peripheral blood		Blood Chemistry		Analysis of arterial blood gas	
WBC	9100/ μ l	TP	8.2 g/dl	pH	7.406
RBC	4.84 × 10 ⁶ / μ l	Alb	5.0 g/dl	PaO ₂	81.3 mmHg
Hb	14.6 g/dl	GOT	15 IU/l	PaCO ₂	41.8 mmHg
PLT	429 × 10 ³ / μ l	GPT	20 IU/l	BE	0.8 mmol/l
		LDH	294 IU/l	SaO ₂	96.0%
Tumor markers		BUN		Pulmonary function test	
CEA	2.2 ng/ml	Cr	0.71 mg/dl	VC	4.86 l
SCC	0.2 ng/ml	Na	145 mEq/l	%VC	133.0%
Pro-GRP	22.8 pg/l	K	4.2 mEq/l	FEV _{1.0}	3.63 l
		Cl	107 mEq/l	FEV _{1.0%}	73.8%

の粘液を含み、コロイド腺癌のうちの乳頭型腺癌の成分が転移したものと考えられた(Figure 5C, 5D)。原発巣の最大径は60 mmで粘液部分と細胞充実成分の比率は



Figure 1. Chest X-ray film shows a tumor shadow in the right lower lung field.

40 : 60であった。それに対しリンパ節転移(#11s)のうち転移部の最大径は17 mmで、その比率は90 : 10であった。すなわち顕微鏡下の腫瘍細胞充実部の面積比では原発巣と転移リンパ節で $60 \times 60 \times 0.6 : 17 \times 17 \times 0.1 =$ 約75 : 1で、この腫瘍細胞面積の差がFDG集積の差を反映していると考えられた。また脈管侵襲、肺内転移などは認めなかった。以上よりpT2N1M0 stage IIBであった。

経過：術後経過は良好で、術後5日目に胸腔ドレーンを抜去し、術後18日目に退院した。副腎腫大についてはリンパ節転移が偽陰性であったため、転移の可能性もあるが、CT上造影効果を認めず、均一な腫大であり、M0と評価し、インフォームドコンセントを十分行った上で、現在外来にて術後8ヶ月で経過観察中であるが、フォローアップCTにてサイズ変化なく経過している。

考 察

メタアナリシス報告によると、肺結節影に対するFDG-PET診断の感度は96%、特異度77.3%、正診率90%といわれている！これに対し、CTによる肺結節影の診

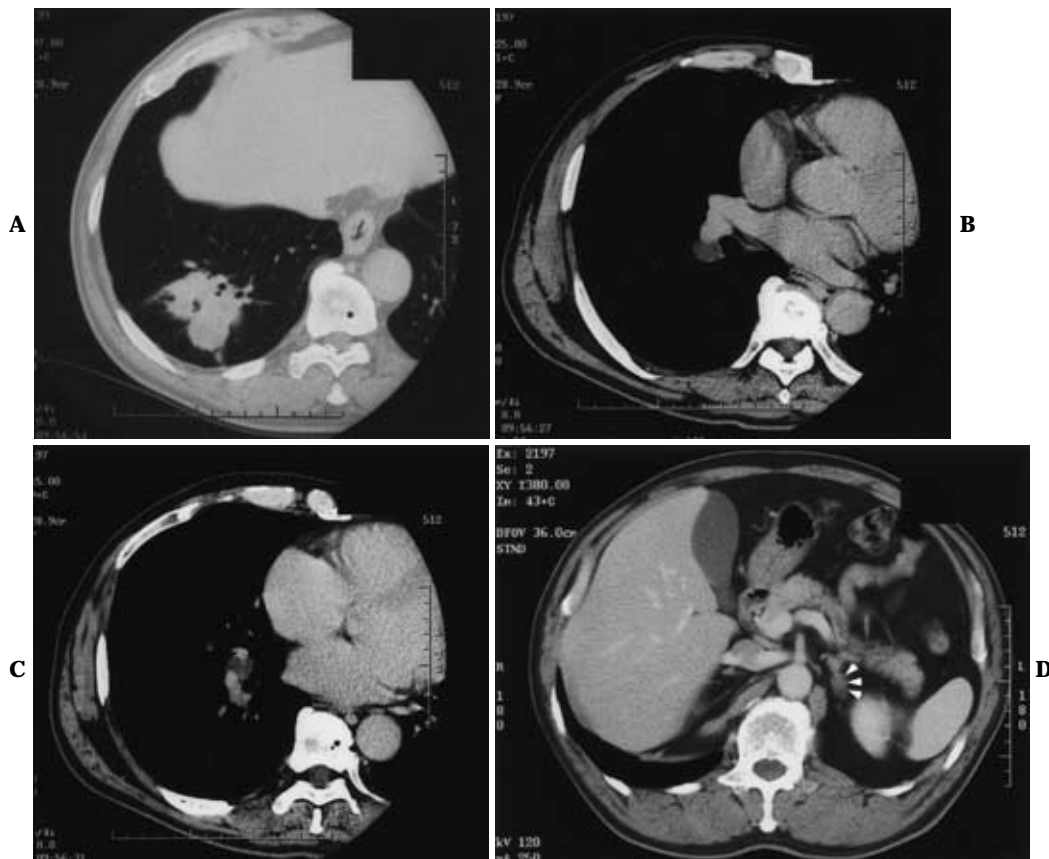


Figure 2. Chest CT scan shows a mass in S⁹ of the right lung with pleural indentation (A), swelling of lymph nodes (#11s: B, #11i: C) and the left adrenal gland (arrow head: D)

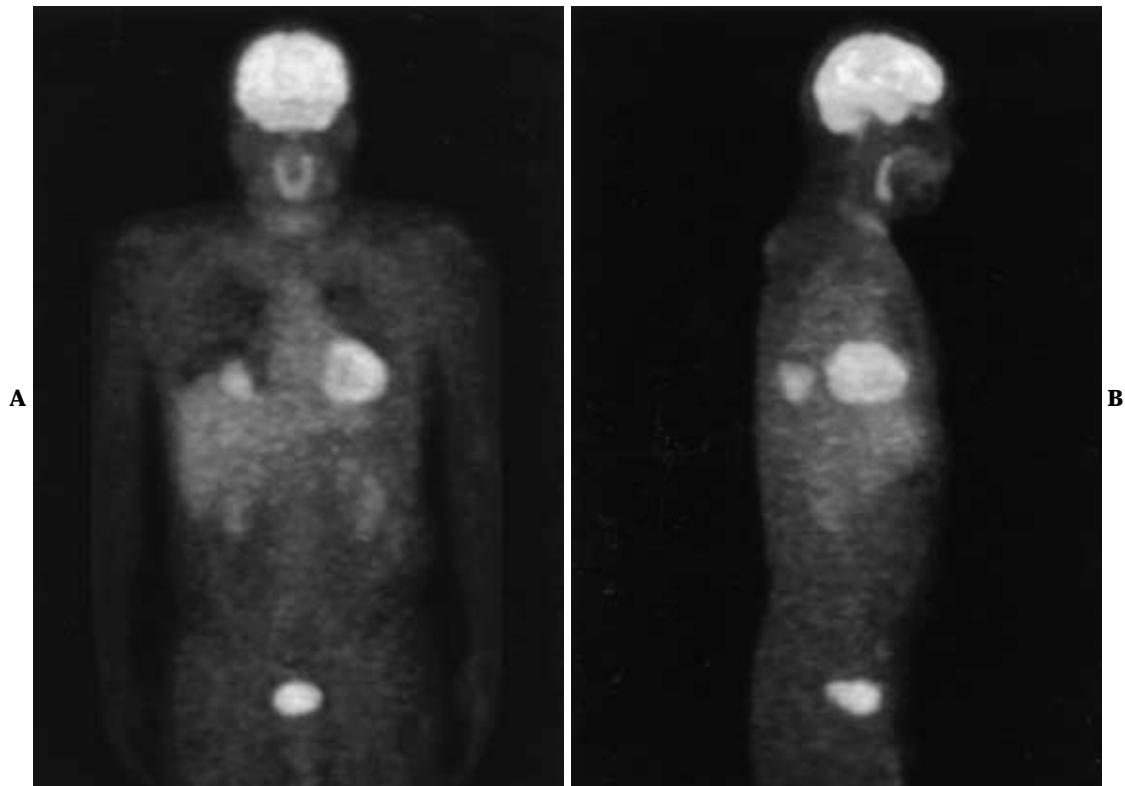


Figure 3. FDG-PET shows accumulation at the tumor site, but not in the hilar lymph nodes or left adrenal gland (A, B).

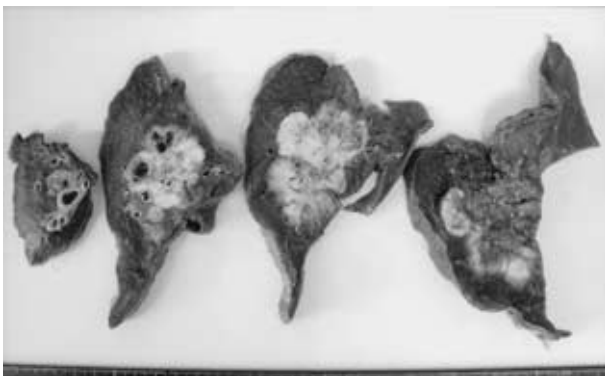


Figure 4. Macroscopic appearance of the resected tumor.

断精度に関して窪田らの報告では、感度は99.7%と高いにもかかわらず、特異度58%、正診率79%である。すなわち、CT画像による形態診断では限界があると考えられるとともに、FDG-PETの診断精度の高さが伺える。

また肺癌の検索手段としてFDG-PETは原発病変のみでなく、リンパ節転移の診断、肺内転移の有無、遠隔臓器転移の検索においても、CT、MRIなどの局在診断に加え、質的診断に大きな力となり、手術適応や術式などの治療方針を決定する上でも非常に有用な検査といえ

る。^{3,4} 現にCT、MRIによる局在評価に加え、FDG-PETにて肺癌術前の病期診断を行い、それが直接、治療方法の選択、術式の選択にもつながっている。⁵

非小細胞肺癌の治療方針はリンパ節転移の有無によって大きく異なり、N1や限局的N2は手術適応であるが、それ以上の広がりを示す例では放射線療法や化学療法が選択されるため、FDG-PET診断によってよりの確な治療方針が導かれることは、不必要な開胸術、術式を回避したり、手術の根治性を改善する結果ともなる。^{6,7}

仁保の報告によると、⁸ 手術可能と考えられる非小細胞肺癌患者を通常のCT、MRI、骨シンチのみの群と、FDG-PETを追加する群と無作為化し、両群間での病期判定の違い、それに伴う治療方針の変更の有無などを検討したところ、FDG-PET施行後に病期が上がり手術適応から外れたり、術式が変更されたりする例や、逆に病期が下がり手術不能例から根治手術可能と変更される例など実際に臨床的に治療方針の変更がなされたものが併せて約25%にも認められた。特に縦隔リンパ節転移の評価では胸部CTのみで68例中40例(59%)は正しくリンパ節診断がなされ、12例(18%)で過小評価、16例(23%)で過大評価されたのに対し、FDG-PETでは68例中59例(87%)に正しく診断がなされた。⁹ すなわち、リンパ

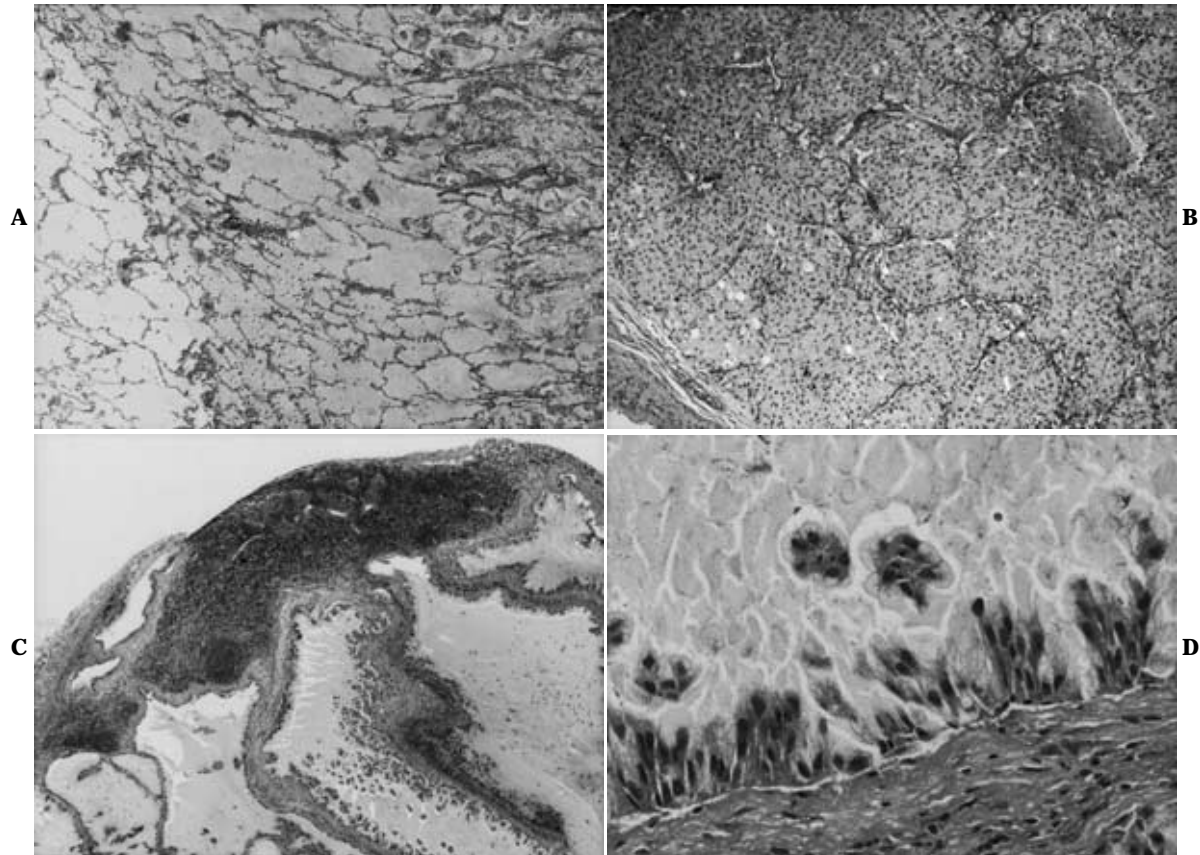


Figure 5. Microscopic findings of the resected lung tumor (H.E. stain, $\times 100$: **A**, $\times 100$: **B**) and lymph node (H.E. stain, $\times 40$: **C**, $\times 200$: **D**)

節転移の診断において FDG-PET は CT よりも正診率が高く、有用であると考えられる。

本症例においては、CT にて肺門リンパ節腫大を認め N1 と診断し、手術についても予定術式としては右肺中下葉切除の方針であった。しかし腹部 CT にて左副腎腫大を認め、副腎遠隔転移の有無を確認するため、FDG-PET を施行したところ、左副腎に FDG の集積は認めず、さらに右肺の原発巣に著明な集積を認めたにもかかわらず、腫大した肺門リンパ節には FDG の集積を認めなかった。このため肺門リンパ節は腫瘍占拠による二次性肺炎のための反応性腫大と判断し、術前臨床病期 cT2N0M0 stage IB と診断し、手術も下葉切除の方針とした。しかし、腫大リンパ節(# 11s, # 11i)は術中迅速病理診断にて癌転移陽性と診断され、中下葉切除および ND2a を施行し、完全切除し得た。このように本症例においては FDG-PET の診断結果で肺癌のステージングを過小評価する結果となった。しかし、CT 画像による肺門リンパ節腫大が明らかであったため、術中迅速病理診断にてリンパ節転移の評価を行った上で、術式変更による完全切除が可能であった。

このように FDG-PET が従来の局所評価診断に加えられたことで、術前の臨床病期が変動し治療方針、手術術式の変更される例も多い¹⁰。特に最近では FDG-PET の診断精度が高いとの諸報告から、従来の CT 検査よりも FDG-PET の診断評価を優先しやすい傾向にある。FDG-PET 診断により正確な方向に評価が変わればいいが、本症例のように逆の場合もあり得る。そのため FDG-PET の偽陽性例、偽陰性例についての更なる検討が必要不可欠であり、現時点では FDG-PET と CT 両者の精度を加味した術前診断がなされるべきであると考えられる。

ところで、肺腫瘍における FDG-PET 偽陽性例としては炎症や肉芽腫などが指摘されており、肺炎、結核、サルコイドーシス、アスペルギローマなどが含まれる¹¹。それは糖代謝の亢進は必ずしも腫瘍特異的なものではなく、活性化マクロファージなどの免疫細胞、新生血管、増殖する線維芽細胞なども活発な糖代謝を行っているからである。これに対し FDG-PET 偽陰性例としては高分化腺癌、特に細気管支肺胞上皮癌 (bronchiolo-alveolar carcinoma : BAC) が挙げられ、この癌は小病変が多いため腫瘍体積が乏しいことや、腫瘍の細胞密度が低いこと

が原因として考えられている。¹² また肺癌のリンパ節転移診断における FDG-PET 偽陽性としては、慢性閉塞性肺疾患に伴うリンパ節や、結核など陳旧性肉芽腫性病変に伴うものが挙げられる。¹³ これに対し、リンパ節転移偽陰性例としては、原発巣で集積の少ない腺癌、特に高分化腺癌が挙げられる。本症例では、肺門の転移リンパ節は断面にて多量の粘液を含んでおり、さらに組織学的には粘液を囲むように腺癌が嚢胞状に存在していた。そのため、病理組織結果における面積比のとおり、腫大リンパ節における腫瘍そのものの体積は極めて少なく、偽陰性となったのではないかと考えられる。これまで肺癌において、粘液を多く含むタイプの腺癌やその転移リンパ節において、FDG 集積の有無については報告例を認めない。しかし腺癌や腺癌、卵巣の粘液産生腫瘍など粘液を豊富に含む腫瘍や嚢胞形成を伴う腫瘍なども FDG-PET 偽陰性になりやすいとの報告があり、¹⁴ 本症例では粘液の有無が偽陰性の原因となっている可能性が示唆された。¹⁵

肺癌においても、本症例のように粘液産生性の腺癌では FDG-PET における診断は、CT による形態診断を加味しつつより慎重に行うべきであり、CT と FDG-PET の画像診断の検討、さらに病理診断との比較検討などを行い、より肺癌の正診率を上げる努力が必要と考える。

REFERENCES

- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG-PET literature. *J Nucl Med.* 2001;42:1-93.
- 窪田和雄, 山田 進, 福田 寛, 他. FDG-PET の肺癌診療に及ぼす医療経済効果について. *核医学.* 1997;34:329-336.
- Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1573-1582.
- Bury T, Dowlati A, Paulus P, et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J.* 1997;10:2529-2534.
- Coleman RE. PET in lung cancer staging. *J Nucl Med.* 2001;45:231-234.
- van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1388-1393.
- Kalff V, Hicks RJ, MacManus MP, et al. Clinical impact of (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2001;19:111-118.
- 仁保誠治. FDG-PET の臨床試験. *癌の臨床.* 2003;49:1085-1089.
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol.* 1998;16:2142-2149.
- Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, et al. (18)F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2001;42:1596-1604.
- Higashi K, Ueda Y, Seki H, et al. Fluorine-18-FDG-PET imaging is negative in bronchiolo-alveolar lung carcinoma. *J Nucl Med.* 1998;39:1016-1020.
- Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al. FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun.* 2000;21:707-714.
- 藤井博史, 安田聖栄, 井出 満, 他. 18F FDG 全身 PET 検査で認められた肺門部集積の検討. *臨放.* 1999;44:199-206.
- Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, et al. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *J Nucl Med.* 1999;40:1784-1791.
- Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, et al. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *Am J Roentgenol.* 2000;174:1005-1008.