

原発性肺癌における FDG-PET の有用性の検討

浦本秀隆¹・杉尾賢二¹・仲田庄志¹・宗 哲哉¹・小野憲司¹・
菅谷将一¹・花桐武志¹・本間 穰²・安元公正¹

要旨—— **目的.** 現在, 肺癌における FDG-PET 検査の臨床的な有用性は確立しているが, 偽陽性, 偽陰性も少なからず報告されている. そこで, 肺孤立性病変の診断に対する良悪性の鑑別, リンパ節転移診断について有用性を検討した. **対象.** 2004年3月~2005年7月までに原発性肺癌を疑い, 良悪性の鑑別または病期診断の目的で FDG-PET を施行した後, 最終的に手術を施行した 37 例を対象とした. 内訳は, 男性 27 例, 女性 10 例. 平均年齢 66.7 (49~82) 歳で, 良性疾患が 4 例 (サルコイド反応結節 1 例, 硬化性血管腫 1 例, 過形成を伴う線維化 1 例, 炎症性リンパ節 1 例), 肺癌が 33 例であった. 手術は肺全摘 1 例, 肺葉切除 30 例, 区域切除 1 例, 部分切除 5 例で, 肺癌の組織型は, 腺癌 18 例, 扁平上皮癌 9 例, 大細胞癌 2 例, その他 4 例であり, 病理病期は, IA 11 例, IB 8 例, IIB 3 例, IIIA 4 例, IIIB 5 例, IV 2 例であった. **結果.** 主病巣は PET 陽性 32 例, 陰性 5 例, 肺癌では陽性 31 例, 陰性 2 例, 良性疾患では陽性 1 例, 陰性 3 例, であった. 感度は 93.9%, 特異度は 75.0% であり, 偽陰性の 2 例はスリガラス様陰影比率 50% 以上かつ最大径 1 cm 以下の腺癌 (野口分類 B 型) であった. 肺門リンパ節における感度, 特異度はそれぞれ, 100%, 85.2% で, 縦隔リンパ節における感度, 特異度はそれぞれ 66.7%, 84.0% であった. **結論.** 原発巣については 1 cm 以下の腺癌でスリガラス様陰影比率の高いものは PET 検出に限界がある. 一方, 良性疾患の偽陽性も存在する. FDG-PET 検査の長所と限界を把握し, 肺癌診療に用いるべきである. (肺癌, 2006;46:127-131)

索引用語—— 肺癌, FDG-PET 検査, 偽陽性, 偽陰性

Clinical Usefulness of FDG-PET in the Diagnosis of Lung Cancer

Hidetaka Uramoto¹; Kenji Sugio¹; Shoji Nakata¹; Tetsuya So¹; Kenji Ono¹;
Masakazu Sugaya¹; Takeshi Hanagiri¹; Minoru Honma²; Kosei Yasumoto¹

ABSTRACT—— **Objective.** The clinical usefulness of FDG-PET in the diagnosis of lung cancer has been well established, however, false positive and negative cases are still sometimes reported. We therefore investigated the clinical usefulness of FDG-PET regarding distinguishing between benign or malignant solitary pulmonary nodules and lymph node metastases. **Study Design.** The subjects consisted of 37 consecutive cases (27 male, 10 female, mean age 66.7 years) of surgically resected thoracic tumors that had been scanned preoperatively by FDG-PET to define the presence of a benign or malignant, or to determine the clinical staging from March 2004 to July 2005. Primary lung cancers were noted in 33 cases while benign lesions were noted in 4 cases (1 sarcoid reaction, 1 sclerosing hemangioma, 1 fibrosis with hyperplasia, and 1 inflammatory lymph node). The operative procedures included 1 pneumonectomy, 30 lobectomies, 1 segmentectomy, and 5 partial resections. The pathological types of lung cancer included 18 adenocarcinomas, 9 squamous cell carcinomas, 2 large cell carcinomas, and 4 others. According to the pathological staging, 11 patients were stage IA, 8 stage IB, 3 stage IIB, 4 stage IIIA, 5 stage IIIB, and 2 stage IV. **Results.** Thirty-two and 5 nod-

¹産業医科大学第2外科; ²福岡和白 PET 画像診断クリニック.
別刷請求先: 浦本秀隆, 産業医科大学第2外科, 〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1 (e-mail: hidetaka@med.uoeh-u.ac.jp).

¹Second Department of Surgery, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan; ²Fukuoka Wajiro PET Diagnostic Imaging Clinic, Japan.

Reprints: Hidetaka Uramoto, Second Department of Surgery, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka 807-8555, Japan (e-mail: hidetaka@med.uoeh-u.ac.jp).

Received November 4, 2005; accepted January 23, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

ules were positive and negative according to FDG-PET for the primary tumor, respectively. In lung cancers, 31 and 2 cases were positive and negative according to FDG-PET, respectively. In the benign lesions, 1 and 3 cases were positive and negative according to FDG-PET, respectively. The sensitivity and specificity of FDG-PET for detecting the primary tumor lesions were 93.9% and 75.0%, respectively. The 2 adenocarcinomas measuring less than 1 cm in size with a high percentage of ground glass opacity (Noguchi type B) were both false negative. The sensitivity and specificity of FDG-PET for detecting hilar lymph nodes was 100% and 85.2%, respectively. The sensitivity and specificity of FDG-PET for detecting mediastinal lymph nodes was 66.7% and 84.0%, respectively. **Conclusion.** The FDP-PET detection of main tumor limits for adenocarcinomas measuring less than 1 cm in size with a high percentage of ground glass opacity. On the other hand, there were cases of benign disease that show falsely positive results. We must use FDG-PET for the diagnosis of lung cancer based on a firm grasp of its merits and demerits. (*JJLC*. 2006;46:127-131)

KEY WORDS — Lung cancer, FDG-PET, False positive, False negative

はじめに

原発性肺癌の診断において FDG-PET (18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography) は良悪性診断,¹⁻⁹ 転移巣の検索¹⁰⁻¹⁴ などにおいて有効な手段であるとされ, 注目を浴びており, 近年, FDG-PET を用いる施設が急増している. しかし, 偽陽性, 偽陰性も少なからず報告されている.¹⁵⁻²⁰ 国外での FDG-PET に関する報告は多いが, 国内では現時点では散見される程度であり,^{5,6,11,13-17} FDG-PET の臨床的長所, 弱点を認識することは肺癌診療において重要である. 今回, 当科における原発性肺癌の診断における FDG-PET の有用性を検討したので報告する.

対象と方法

2004年3月～2005年7月までにFDG-PETを施行した96例中, 画像上, 原発性肺癌を疑い, 良悪性の鑑別または病期診断の目的でFDG-PETを施行した後, 最終的に手術を施行した37例を対象とした. 内訳は, 男性27例, 女性10例. 平均年齢66.7(49～82)歳. 最終診断は肺癌33例, 良性疾患4例であった. 主病巣の大きさは1cm以下, 1～2cm以下, 2～3cm以下, 3cmを超えるものはそれぞれ, 4, 11, 8, 14例であった. 肺癌の組織型は腺癌18例, 扁平上皮癌9例, 大細胞癌2例, その他4例(腺癌+大細胞癌1例, 大細胞性神経内分泌癌1例, 小細胞癌1例, 絨毛癌1例)であった. 良性疾患4例はサルコイド反応結節1例, 硬化性血管腫1例, 過形成を伴う線維化1例, 炎症性リンパ節1例であった(Table 1). 手術は肺全摘1例, 肺葉切除30例, 区域切除1例, 部分切除5例で, 肺癌33症例においてclinical N0, N1, N2, N3はそれぞれ, 23, 2, 7, 1例であった. Pathological N0, N1, N2, N3はそれぞれ, 21, 5, 6, 1

Table 1. Patient Characteristics

Variable	Variable	n
Gender	Male	27
	Female	10
Tumor size	T ≤ 1.0	4
	1.0 < T ≤ 2.0	11
	2.0 < T ≤ 3.0	8
	T > 3.0	14
FDG-PET	Positive	33
	Negative	4
Histology	Lung cancer	
	Adenocarcinoma	18
	Squamous cell carcinoma	9
	Large cell carcinoma	2
	Others	4
Operation	Benign	4
	Pneumonectomy	1
	Lobectomy	30
	Segmentectomy	1
	Partial resection	5

Table 2. Relationship of the Expression Between Uptake by PET (T) and Diagnosis of Cancer

	PET	
	Positive	Negative
Cancer	31	2
Benign	1	3
Total	32	5

例であった. 病理病期は, IA 11例, IB 8例, IIB 3例, IIIA 4例, IIIB 5例, IV 2例であった. 方法はGE (General electric : Milwaukee, USA) 社の Advance NXiにて

Table 3. Relationship Between Size of Lesion and PET Uptake

Size (cm)	PET		Total	Sensitivity (%)
	Positive	Negative		
T ≤ 1.0	0	4*	4	0
1.0 < T ≤ 2.0	10**	1**	11	90.9
2.0 < T ≤ 3.0	8	0	8	100
T > 3.0	14	0	14	100
Total	32	5	37	

*Two patients with benign disease were included. **One patient with benign disease was included.

Table 4. Relationship Between Histological Type and PET Uptake

Histology	PET		Total	Sensitivity (%)
	Positive	Negative		
Lung cancer				
Adenocarcinoma	16	2	18	88.9
Squamous cell carcinoma	9	0	9	100
Large cell carcinoma	2	0	2	100
Others	4	0	4	100
Benign	1	3	4	25.0
Total	32	5		

Table 5. Accuracy of N1 Diagnoses by PET or CT in Lung Cancer

		PET		CT	
		Positive	Negative	Positive	Negative
Lymph node	Positive	4	0	3	1
metastasis	Negative	4	23	0	27
	Total	8	23	3	28

撮影した。画像再構成は OSEM (ordered subsets expectation maximization) 法を用いた。CT (Computed Tomography) は東芝社の 16 列 MD (Multi-detector)-CT にて撮影し、胸部全体のヘリカル CT を行った後、病変部位を中心に、2 mm の thin section で最大吸気時に撮影した。FDG-PET は他施設の放射線科医が、CT は呼吸器外科医がダブルブラインドで読影した。FDG-PET に SUV (Standard Uptake Value) 2.5 以上の集積を認めた場合を陽性、また、CT において短径 10 mm 以上のリンパ節腫脹をリンパ節転移陽性とした。撮影時期は術前平均 12.2 ± 3.6 日に行われた。統計学的方法として FDG-PET 及び、CT の陽性群、陰性群において種々の因子を Fisher's exact probability test にて p 値が 0.05 以下を有意差ありとした。

結 果

主病巣は PET 陽性 32 例、陰性 5 例であり、良悪性について感度 93.9% (31/33)、特異度 75.0% (3/4) であった (Table 2)。主病巣の偽陽性 1 例は良性 (硬化性血管腫)、偽陰性 2 例はスリガラス様陰影比率 50% 以上かつ最大径 1 cm 以下の腺癌 (野口分類 B 型、最大径 9 mm と 8 mm) であった。主病巣の最大径別に分類すると、1 cm 以下では全例、PET 陰性であったが、1~2 cm 以下では感度は 90.9%、2 cm を超える腫瘍では 100% であった (Table 3)。組織型別に分類すると、腺癌における感度は 88.9% で、扁平上皮癌では 100% であった (Table 4)。術前補助化学療法を施行した後に、FDG-PET 検査を施行した 2 例を除いた肺癌 31 症例において肺門リンパ節は PET 陽性 8 例、陰性 23 例であり、感度、特異度はそれぞれ

Table 6. Accuracy of N2 Diagnoses by PET or CT in Lung Cancer

		PET		CT	
		Positive	Negative	Positive	Negative
Lymph node	Positive	4	2	5	1
metastasis	Negative	4	21	2	23
Total		8	23	7	24

れ100% (4/4), 85.2% (23/27)であった (Table 5). 縦隔リンパ節はPET陽性8例, 陰性23例であり, 感度66.7% (4/6), 特異度84.0% (21/25)であった (Table 6). リンパ節短径1 cm以上を基準としたCT検査はそれぞれ, 3, 7例に肺門, 縦隔リンパ節転移を疑い, 肺門リンパは感度75.0% (3/4), 特異度100% (27/27), 縦隔リンパ節は感度83.3% (5/6), 特異度92.0% (23/25)であった.

考察

本邦においては癌診療におけるFDG-PETは2002年4月より, 保険診療が可能となり, 原発性肺癌の診断,¹⁻⁴ 治療方針の決定^{21,22} や予後²⁰ において重要であり, 標準検査とみなされつつある. 主病巣の良悪性診断におけるメタ分析の検討ではGouldは感度97%, 特異度78%,³ Gambhirは感度96%, 特異度77.3%と報告している.⁴ 本邦の成績ではKubotaが感度89%, 特異度92%と報告している.⁵ 我々の検討でも主病巣は感度93.9%, 特異度75.0%であり, 大差ない. 主病巣の偽陽性1例は左下葉の腫瘤に一致してSUV 2.5の集積を認め, 左肺異常結節影の増大を認めたため, 悪性疾患を否定できず, 手術施行し, 硬化性血管腫と診断された. 本症例は病理組織学的に比較的細胞密度の高い症例であったため, 糖代謝が亢進していた可能性は否定できない. つまり, 糖代謝は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, 増殖する繊維芽細胞なども活発な糖代謝を行っている.¹⁴ また術後早期の癒痕や放射線治療後の炎症反応にも集積する.⁵ 肺腫瘤影の偽陽性の原因として結核症, アスペルギローシス, 硬化性血管腫, 抗酸菌感染症, サルコイドーシスなどの肉芽腫性病変などが報告されている.^{15,23} 近年, CT所見でスリガラス様陰影を呈する症例が増加しているが, PETでは1 cm未満の肺癌は診断が困難とされており,¹⁶⁻¹⁹ 我々の結果においても偽陰性2例は最大径9 mmと8 mmのスリガラス様陰影比率50%以上の腺癌(野口分類B型)であった. 肺胞上皮置換型の高分化腺癌は小病変が多いこと, 腫瘍体積における細胞密度が低いことが偽陰性の原因である.^{5,24,25} 本検討では肺門リンパ節転移に関しては, PETの感度は100%であったが, 縦隔リンパ節転移に関して

は, CTより感度, 特異度ともに, 低かったが, 症例数が少ないため, 断言できる内容ではない. 縦隔リンパ節偽陽性の1例は珪肺結節であったが, その他の肺門リンパ節偽陽性, 縦隔リンパ節偽陽性, 偽陰性症例は既往歴, 併発症, 病理組織学的に特記すべき所見を認めなかった. Dwamenaによる縦隔リンパ節転移に関するメタ分析の検討ではPETで感度79%, 特異度91%, CTで感度60%, 特異度77%と報告している.²² 偽陽性例としては結核腫, 肉芽腫, 膿瘍, サルコイド反応結節などが報告されている.^{5,15,26} 今回の検討では偽陽性例に結核は認めなかったが, 一般的に本邦では結核の感染率が欧米と比較して4~5倍高く, 注意しなければならない. 非小細胞肺癌の臨床における治療方針がPETにより25~35%変更されたとの報告もある.^{21,27} しかし, PET画像は糖代謝を利用した特性ゆえに, 炎症に代表される非特異的集積が最大の問題となり, また, 画像の精度には被験者の運動や血糖値などの生理学的, 生化学的問題, 薬剤の投与量などの, 化学的, 薬理学的問題, 装置, 測定法の物理学的, 数学的問題など多くの条件が影響する. したがって, PET画像所見のみをもって縮小手術の対象にすべきではなく, 少なくともリンパ節転移偽陽性のために, 現在の肺癌治療において最もエビデンスの高い治療である手術の機会を失うことがあってはならない. FDG-PET検査の肺癌診療に対する期待は大きいが決して万能ではなく, その臨床的弱点を認識し, 診断, 治療の情報付加としてPETを組み合わせ, 解剖学的診断の上乗せ効果を図るべきである.²⁸ またPET診断において化学療法,²⁹ 放射線療法の効果判定,³⁰ 再発診断³¹ などが今後解決すべき問題である.

REFERENCES

- Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:879-892.
- Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol.* 1998;16:1075-1084.
- Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy

- of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:914-924.
4. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med*. 2001;42:1s-93s.
 5. Kubota K. From tumor biology to clinical Pet: a review of positron emission tomography (PET) in oncology. *Ann Nucl Med*. 2001;15:471-486.
 6. Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, et al. 18F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med*. 2003;44:540-548.
 7. 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.
 8. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res*. 2005;11:2785-2808.
 9. Kang WJ, Chung JK, So Y, et al. Differentiation of mediastinal FDG uptake observed in patients with non-thoracic tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:202-207.
 10. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. Leuven Lung Cancer Group. *Chest*. 1997;112:1480-1486.
 11. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al. The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection 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.
 12. 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*. 1997;202:441-446.
 13. 杉尾賢二, 佐々木雅之, 山崎宏司, 他. PETによるN因子診断の現況. 日外学会誌. 1999;100:718-723.
 14. 根津賢司, 佐藤之俊, 松井啓夫, 他. 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. *JJLC*. 2005;45:381-386.
 15. 浦本秀隆, 杉尾賢二, 小野憲司, 他. FDG-PETで陽性を示した胸部非悪性疾患の検討. 日呼外会誌. 2005;19:51-56.
 16. 渡辺健一, 野守裕明, 大塚 崇, 他. 3 cm以下末梢小型肺癌に対するF-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)偽陰性症例の臨床病理学的検討. 日呼吸会誌. 2004;42:787-793.
 17. 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.
 18. Kim BT, Kim Y, Lee KS, et al. Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:935-939.
 19. 金子昌弘, 齊藤雄一, 宮坂善和, 他. 肺がん検診におけるFDG-PETの役割. 臨床放射線. 2004;49:873-879.
 20. 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.
 21. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, et al. 18F-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.
 22. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, 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.
 23. Lowe VJ, Naunheim KS. Positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:1821-1829.
 24. 寺内隆司. PETがん検診の現状と展望. *JJLC*. 2005;45:167-171.
 25. Tsubamoto M, Kuriyama K, Kido S, et al. Detection of lung cancer on chest radiographs: analysis on the basis of size and extent of ground-glass opacity at thin-section CT. *Radiology*. 2002;224:139-144.
 26. Roberts PF, Follette DM, von Haag D, et al. Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1154-1159.
 27. 仁保誠治. FDG-PETの臨床試験. 癌の臨床. 2003;49:1085-1089.
 28. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*. 2003;348:2500-2507.
 29. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, et al. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1903-1909.
 30. Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M, et al. A clinical evaluation of FDG-PET to assess the response in radiation therapy for bronchogenic carcinoma. *Ann Nucl Med*. 1996;10:193-200.
 31. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 1999;14:1376-1380.