

FDG-PET による術前肺癌リンパ節転移評価

小林正嗣¹・大久保憲一²・森川洋匡²・早津栄一²

要旨—— **目的.** PET 検査の肺癌縦隔リンパ節転移診断能を評価した. **対象と方法.** 2003年1月から2005年5月の間に術前にPET検査が施行され, 外科手技にて縦隔リンパ節転移の有無が病理組織学的に確定した100例の原発性肺癌患者を対象とした. **結果.** PET検査による縦隔リンパ節診断能は偽陽性9例, 偽陰性13例で, sensitivity 35%, specificity 88.8%, positive predictive value 43.8%, negative predictive value 84.5%, accuracy 78%であった. 肺門リンパ節診断能はPET N1 8例は, pN0 3例, pN1 1例, pN2 4例で, N1診断のaccuracyは12.5%と低かった. **結語.** PET検査による肺癌術前縦隔リンパ節診断能は低かった. (肺癌. 2007;47:233-238)

索引用語—— 肺癌, FDG-PET, 縦隔リンパ節

Evaluation of Mediastinal Node Metastasis in Lung Cancer by FDG-PET

Masashi Kobayashi¹; Kenichi Okubo²; Hiromasa Morikawa²; Eichi Hayatsu²

ABSTRACT—— **Objective.** We evaluated the diagnostic capability of PET scan concerning mediastinal lymph node metastasis in lung cancer. **Patients and Methods.** From January 2003 to May 2005, 100 patients with lung cancer underwent PET scan and subsequent histopathological examination for lymph node metastasis. The accuracy of the diagnostic rate of PET scan for mediastinal node metastasis diagnosis and hilar node metastasis was examined in these patients. **Results.** PET scan results for mediastinal node metastasis diagnosis yielded nine false positive, and 13 false negative. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of PET scan were 35%, 88.8%, 43.8%, 84.5%, and 78%, respectively. Eight patients shown to be N-disease by PET scan were pathologically diagnosed as N2 diseases in 4, N1 in 1, and N0 in 3, which indicated a 12.5% accuracy rate for PET scan. **Conclusion.** The diagnostic accuracy of PET scan for mediastinal node metastasis was poor. (JLCC. 2007;47:233-238)

KEY WORDS—— Lung cancer, FDG-PET, Mediastinal lymph node

はじめに

近年, PET検査は, 腫瘍の悪性を反映した糖の代謝亢進を検出することによって, 従来のCT画像所見とともに癌の診断, 病期決定に用いられるようになった. これまでの海外の報告では肺癌において原発巣, 縦隔リンパ節評価とも感度, 特異度, 正確度とも非常に高い精度

を持つとされてきた.¹⁻⁶

しかし, 本邦においては浦本ら⁷や岩田ら⁸によりPET検査の縦隔リンパ節転移のsensitivity 66.7~67.3%, specificity 84%と海外の報告よりsensitivityが低いとされた報告がある.

肺癌治療において縦隔リンパ節病変の有無は治療方針に大きく関与する. 縦隔リンパ節転移陽性肺癌に対して,

¹兵庫県立尼崎病院外科; ²国立病院機構長良医療センター呼吸器外科.

別刷請求先: 小林正嗣, 兵庫県立尼崎病院外科, 〒660-0828 兵庫県尼崎市東大物町1-1-1 (e-mail: makobayashi-ths@umin.ac.jp).

¹Department of Surgery, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Nagara Medical Center, Japan.

Reprints: Masashi Kobayashi, Department of Surgery, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, 1-1-1 Higashidaimotsucho, Amagasaki City, Hyogo 660-0828, Japan (e-mail: makobayashi-ths@umin.ac.jp).

Received June 6, 2006; accepted February 20, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Patient Characteristics

		n
Gender	Male	69
	Female	31
Histology	Lung cancer	100
	Adenocarcinoma	63
	Squamous cell carcinoma	30
	Adenosquamous cell carcinoma	2
	Large cell carcinoma	3
	Small cell carcinoma	2
Pathological stage	IA	36
	IB	28
	IIA	5
	IIB	11
	IIIA	17
	IIIB	3

術前治療後の肺切除が多施設でなされている。^{9,10} 我々は縦隔リンパ節転移陽性症例に対し病的診断を得て、術前化学放射線治療後に肺切除術を行ってきた。今回、PET 検査後縦隔リンパ節転移の有無が病理組織的に確定された手術症例において、縦隔及び肺門リンパ節転移診断能の検討をした。

対象と方法

当センターにて2003年1月から2005年5月の間に術前にPET検査が施行され、外科手技にて縦隔リンパ節転移の有無が病理組織学的に確定された100例の原発性肺癌患者を対象とした。男性69例、女性31例、平均年齢は66.3歳(45~81歳)であった。組織型は、腺癌63例、扁平上皮癌30例、大細胞癌3例、小細胞癌2例、腺扁平上皮癌2例であった。TNM分類を用いた病理病期診断は、IA期36例、IB期28例、IIA期5例、IIB期11例、IIIA期17例、IIIB期3例であった(Table 1)。

対象症例100例に対して、①胸部CT検査は造影剤オムニパークを使用し、縦隔リンパ節評価を行った。胸部CTスライス1cm間隔とし、経験ある呼吸器内科医、呼吸器外科医によって評価され、縦隔リンパ節は短径1cm以上を転移陽性と判定した。今回T因子については検討しなかった。②PET検査の撮影方法は4時間以上の絶食下にF-18 FDGを静注し、その45分後から15cmのFOV (field of view) で、1分間のtransmission、2分間のemissionを7回撮影し全身像を得た。SUV (standardized uptake value) 算出に体重を使用した。縦隔リンパ節陽性の基準値はSUV cut off 値2.5とし判定を行った。症例の術前胸部CT及び病状経過、既往歴を提供し、1人の放射線科医が判定した。③CT、PET検査後1ヶ月

Table 2. Results of Lymph Node Staging: Comparison Between FDG-PET and CT

	pN0 (n=70)	pN1 (n=10)	pN2+ (n=20)
CT			
N0 (n=56)	47	2	7
N1 (n=8)	4	2	2
N2+ (n=36)	19	6	11
PET			
N0 (n=76)	61	6	9
N1 (n=8)	3	1	4
N2+ (n=16)	6	3	7

以内に縦隔リンパ節転移有無の組織学的診断が行われた。組織学的判定は病理医によって行われた。

縦隔鏡、胸腔鏡は、術前化療放射線治療に適さない症例を除外しており、縦隔鏡リンパ節生検(#1, 2, 3, 4, 7)を38例、縦隔鏡+胸腔鏡リンパ節生検(#5, 6)を4例に行い、生検陰性例・非施行例は開胸術にてND2郭清を88例に行い、組織学的リンパ節転移有無を判定した。

今回、縦隔リンパ節評価を行うことが目的であり、同側縦隔リンパ節(N2)及び対側縦隔リンパ節(N3)病変は同一評価とした(以後N2+とする)。最終病理診断に対する①PET検査の縦隔リンパ節転移診断能、②PET検査の肺門リンパ節転移診断能を評価した。

結果

全症例のCT及びPET検査でのN0, N1, N2+の症例数と病理組織診断でのN0, N1, N2+の症例数をTable 2に示す。

1) PET と CT 検査による縦隔リンパ節転移評価

CT及びPETで術前N2+と判定された症例はそれぞれ36例、16例で、組織学N2+症例と診断されたのは20例であった。病理診断に対するCTのN2+診断能はsensitivity 55%, specificity 68.8%, accuracy 66%, positive predictive value 30.6%, negative predictive value 85.9%で、PET検査のN2+診断能はsensitivity 35%, specificity 88.8%, positive predictive value 43.8%, negative predictive value 84.5%, accuracy 78%であった(Table 3)。

2) PET と CT 検査による肺門リンパ節評価

術前CT及びPETでN2陰性と評価された症例はそれぞれ64例、84例であり、このうちCT及びPETでN1病変は8例、8例であった。PET N1症例の組織学的評価はN0 3例、N1 1例、N2 4例でaccuracyは12.5%であり、4例(50%)で縦隔リンパ節陽性であった。

Table 3. Diagnostic Rate of Mediastinal Lymph Node Metastasis: Comparison Between FDG-PET and CT

		pN2+ (n=20)	pN0/1 (n=80)
CT	N2+ (n=36)	11	25
	N0/1 (n=64)	9	55
PET	N2+ (n=16)	7	9
	N0/1 (n=84)	13	71
		FDG-PET N2+	CT N2+
Sensitivity		35% (7/20)	55% (11/20)
Specificity		88.8% (71/80)	68.8% (55/80)
Accuracy		78% (78/100)	66% (66/100)
PPV		43.8% (7/16)	30.6% (11/36)
NPV		84.5% (71/84)	85.9% (55/64)

N2+ =including N2, N3 disease. PPV=positive predictive value. NPV=negative predictive value.



Figure 1. False positive study. FDG-PET and CT showed N2 disease. Pathological findings showed N0 disease.

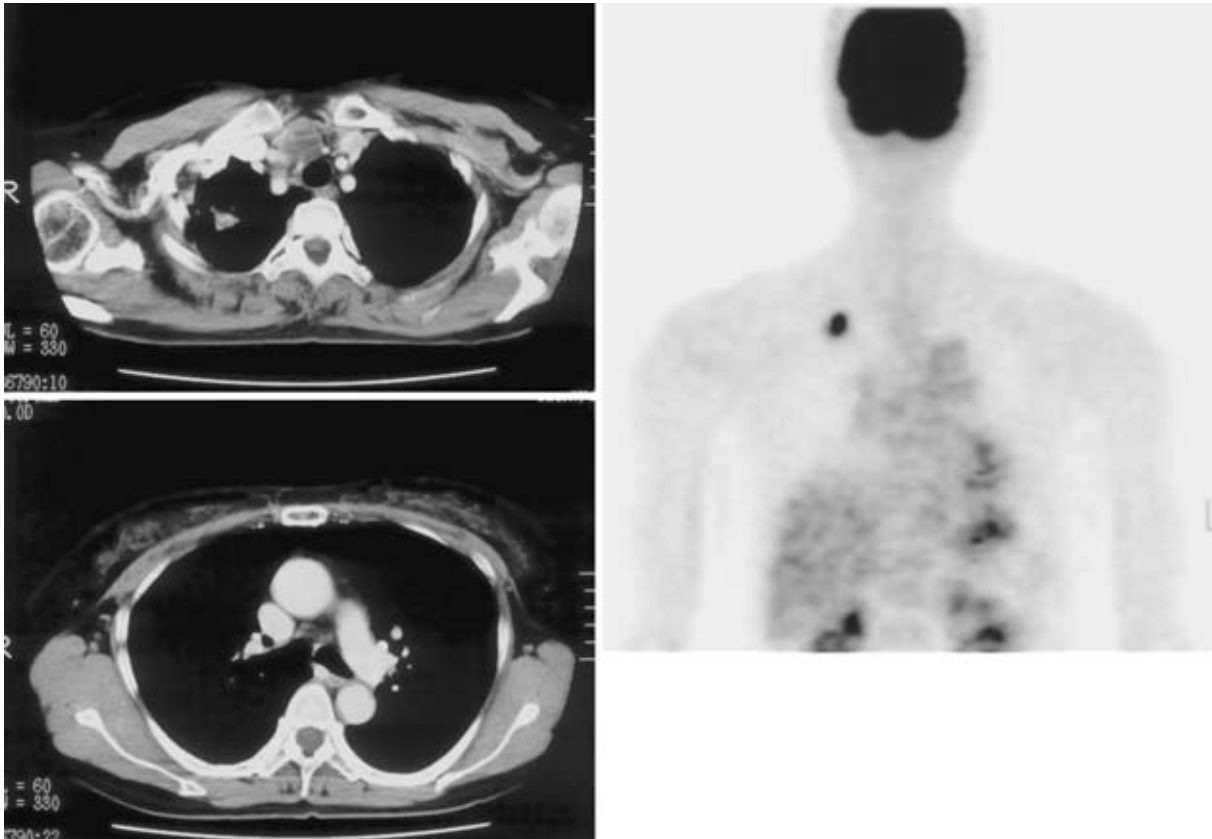


Figure 2. False negative study. FDG-PET and CT showed N0 disease. Pathological findings showed N2 disease.

考 察

Vansteenkiste らや Hagberg ら^{11,12} は PET 検査が肺癌縦隔リンパ節転移評価として, sensitivity, specificity とも CT より良好な結果を報告した. しかし, 我々の研究では PET 検査の縦隔リンパ節診断能は, sensitivity 35%, specificity 88.8% とはるかに低い結果であった. 海外から正確性の高い PET 検査結果が報告されているにもかかわらず, 我が国の肺癌治療を行う地方基幹病院での症例集積においてこのように低い診断率となった原因は何であろうか.

PET 検査による縦隔リンパ節転移診断はリンパ節の解剖学的位置での, 生理的集積に対する相対的 FDG の uptake 値によって評価されるが, 炎症性肺疾患の既往などにより false positive, false negative が生じる.

既に報告されているように, 肺結核・サルコイドーシス・塵肺などの炎症性肺疾患では, 原発巣への FDG-uptake が亢進するが,¹³ 同様にリンパ節の uptake も高まりうる.¹⁴ 高齢者では炎症性肺疾患の既往頻度が高まり, false positive が生じる. 我々の症例では 75 歳以上を高齢者と設定したところ, 高齢者 25 例, 陳旧性肺結核な

どの炎症性疾患 10 例の計 35 例 (35%) を占めていた. 縦隔リンパ節の PET 検査陽性 16 例のうち 9 例が false positive であり, この 9 例中 5 例は高齢者, または陳旧性肺結核の既往があった (Figure 1).

一方, PET 検査で偽陰性を示した肺癌リンパ節転移症例の報告がある.¹⁵ 我々の症例で縦隔リンパ節 false negative が 13 例みられた. 13 例中 2 例では縦隔鏡検査時は転移陰性で, 開胸郭清後のリンパ節のごく一部に転移病巣がみられた. また CT 検査では, この 13 例中 7 例で縦隔リンパ節腫大なく, 6 例においても有意なリンパ節腫大ではなかった (Figure 2). false negative となった原因は幾つか考えられる. ひとつは微小リンパ節転移によるものが考えられ, CT や PET 検査の画像分解能, 識別能を考慮すると, 10 mm 以下の微小リンパ節病変を検出することは困難である. 2 つ目は癌分化度による集積の違いで, 特に高分化型腺癌は原発巣の集積も少なく, リンパ節評価は困難と思われる. 3 つ目は, 適切な診断基準が確立されていないことである. 現在 SUV 値は各施設で統一されておらず, 生理的集積と縦隔リンパ節転移陽性の読み違いが生じる可能性がある (Table 4). 4 つ目は, 今回の対象が手術を目的とした症例のみで, また縦

Table 4. Disagreement of Mediastinal Lymph Node Metastasis Station: Comparison Between FDG-PET N2+ and CT N2+

Lymph node No.	FDG-PET N2+	CT N2+	Pathology N2+
#1	0	0	1
#2	0	0	5
#3	4	8	9
#4	6	8	9
#5	0	1	1
#6	0	1	2
#7	4	4	9
Total	14	22	36

N2+ = including N2, N3 disease.

隔リンパ節転移症例が20例と少ないことも関係あると思われた。ここで注目すべきは、13例中5例での血清CEA上昇である。Takamochiら¹⁶はCEA上昇が縦隔リンパ節転移陽性因子としたが、CEA上昇例は、画像所見で判別できない進行癌の可能性があり、縦隔鏡生検による積極的な術前 staging を行うべきであろう。

PET N1 と診断された8例中4例(50%)が組織学的診断で縦隔リンパ節陽性となった。これはPET検査において、N1とN2との境界を明瞭に判別することは困難で、かつ検出限界を下回るN2病変が含まれたためと思われた。

術前治療の有無を決定するための病期診断は重要で、false positive 症例に術前治療を加えるのは治療期間延長と手術 risk を高めてしまい、false negative 症例が多ければ全体の治療成績の向上が望めない。CT検査陽性に加えPET N2+, PET N1, 血清CEA値を含め、縦隔リンパ節陽性の可能性が示された症例すべてに、縦隔リンパ節の組織学的生検による診断が必要であろう。

今回の結果からPET検査単独での縦隔リンパ節転移評価は正確性が低く、正しい病期診断を行うために縦隔鏡・胸腔鏡を用いた侵襲の大きい検査や、経食道^{17,18}・経気管支超音波内視鏡を用いた比較的侵襲が少ない検査による生検診断が必要である。

REFERENCES

- 窪田和雄, Imran MB, 小野修一, 他. 肺癌を中心とした全身FDG-PETの臨床的有用性の検討. 臨床放射線. 2000;45:199-208.
- Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, et al. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:375-382.
- Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, et al. The role of FDG-

- PET scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:861-866.
- Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, et al. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:231-236.
- Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1900s-- meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology.* 1999;213:530-536.
- Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest.* 2003;123:442-451.
- 浦本秀隆, 杉尾賢二, 仲田庄志, 他. 原発性肺癌におけるFDG-PETの有用性の検討. 肺癌. 2006;46:127-131.
- 岩田 尚, 竹村博文. 7. 肺癌—術前診断におけるFDG-PETの有用性. 外科. 2006;68:661-666.
- Pezzetta E, Stupp R, Zouhair A, et al. Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:1092-1098.
- Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:97-106.
- 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.
- Hagberg RC, Segall GM, Stark P, et al. Characterization of pulmonary nodules and mediastinal staging of bronchogenic carcinoma with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12:92-97.
- 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;70:1154-1160.
- Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, et al. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration.* 2003;70:500-506.
- 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. 肺癌. 2005;45:381-386.
- Takamochi K, Nagai K, Suzuki K, et al. Clinical predictors of N2 disease in non-small cell lung cancer. *Chest.* 2000;117:1577-1582.
- Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy performed routinely in lung cancer staging spares futile thoracotomies: preliminary results from a randomised clinical trial. *Lung Cancer.* 2005;

49:377-385.

18. Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal

lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:263-268.