

The 34th Diagnostic Imaging Seminar

肺癌の PET/CT 像

村上康二¹

Positron-Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) Imaging for Lung Cancer

Koji Murakami¹

¹PET Center, Dokkyo Medical University, Japan.

ABSTRACT — Positron-Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) is a built-in device in which PET and CT are arranged linearly. Because both PET and CT are performed with the patient in the same position, anatomical misregistration of the image is minimal. This device has two merits. One is the shortening of the examination time with improvement in image quality, achievable by using CT as a transmission scan. The other merit is the ability to obtain precise CT and PET fusion images. Fusion images obtained by PET/CT are more accurate than single modality, because they both have the excellent spatial resolution of CT and the prominent contrast resolution of PET. PET/CT is useful not only for clinical diagnosis, but also for developing the new application for 3-dimensional imaging modalities, such as radiation therapy planning, virtual bronchoscopy, or virtual mediastinoscopy, that are not possible by using PET alone. Various research and developmental progress is ongoing in the field of the hardware and software of the PET/CT, in addition to radiopharmaceutical aspect, and PET may be one of the most promising tools for diagnostic imaging in the future.

(JLCC. 2010;50:71-77)

KEY WORDS — Lung cancer, PET/CT, Radiation therapy planning, 3D-imaging, Virtual endoscopy

要旨 — PET/CT とは PET と CT が直列に配置された一体型の装置である。患者が同位置のまま CT と PET が撮影できるため、両者のデータが解剖学的にほとんどずれない。本装置の長所は 2 つあり、一つは、CT をトランスミッションスキャンとして用いることにより検査時間の短縮と画質の向上がはかれる点である。もう一つは PET と CT の正確な融合画像が得られる点である。融合画像はコントラストに優れる PET と空間分解能に優れる CT の画像の長所を合わせた画像になり、PET 単独の場合に比べて臨床的有用性が大きく改善された。PET/

CT の画像は通常の診断に有用性が高いだけでなく、放射線治療計画への応用や仮想気管支鏡、仮想縦隔鏡などの 3 次元画像への応用など、PET 専用機ではできなかった新たな応用への道を開いた。PET は現在も装置本体や放射性医薬品などの、様々な分野で研究や開発が進行中であり、将来的に最も発展が期待される画像診断法の一つである。

索引用語 — 肺癌, PET/CT, 放射線治療計画, 3 次元画像, 仮想内視鏡

1) はじめに

2008 年の第 34 回肺癌画像診断セミナーは世界遺産の一つである日光で開催された。本稿はそのセミナーにおいて講演した内容のまとめである。筆者は 5 年前にもこ

のセミナーで「肺癌診断における FDG-PET の有用性と限界」と題して講演した。この時期はちょうどその前年に FDG-PET が保険採用になった直後であり、PET 装置が急速に国内に普及した時期に一致している。したがって当時の講演内容は PET についての基礎的な話が中心

¹獨協医科大学病院 PET センター。

であった。

一方、それ以降も PET/CT の薬事承認, FDG のデリバリー開始など, PET を取り巻く環境はさらに変化している。今回のセミナーの主題は PET/CT による肺癌診断と題して, 前回よりも臨床的な話題を中心にした。まず最初に PET 診断のピットフォールを述べ, 次に PET/CT と PET 専用機による診断を比較して簡単に概略することとする。

2) PET 読影の際の注意点

検査が普及するにつれ, PET の画像が専門医以外の目に触れることも多くなってきた。画像の解釈は「集積が

Table 1. Factors That Affect Accumulation of FDG

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> •Uptake of cell (glycolysis) <ul style="list-style-type: none"> •Squamous cell ca.>Adenoca. •Poorly differentiated ca.>Well differentiated ca. *<i>Inflammatory cell also increase glycolysis</i> •Size of the tumor (partial volume effect) •Cell density <ul style="list-style-type: none"> •Affected by fibrosis, mucus, blood, necrosis, etc. •Shape of the tumor <ul style="list-style-type: none"> •Sphere>Flat •Blood sugar <ul style="list-style-type: none"> •Tumor detectability decreases as blood sugar level increases •Accumulation of background <ul style="list-style-type: none"> •Hide tumor deposit •Physiological movement <ul style="list-style-type: none"> •Peristalsis •Respiratory movement |
|--|

強いかわいかに」だけを評価する単純なものであり, 一般的には「糖代謝の活発な細胞(組織)に集積する」と解釈されている場合が多い。確かに基本原理はその通りであるが, それ以外にも集積の機序には様々な要因がある (Table 1)。したがって読影の際にはこのような要因がどの程度影響を及ぼしているのかを考慮する必要がある。特に PET/CT では CT の情報も付加されるために, 病変のサイズや位置, 変性や出血の有無などが診断できる。FDG の集積もこれら CT から得られる情報と総合して強弱を判断する必要がある。

FDG の集積を表す指標として SUV (standardized uptake value) という数値がしばしば用いられる。これは単位重量あたりの放射能の比を表すものであり, 次式で計算される。

$$\text{SUV} = \frac{\text{単位重量あたりの組織放射能}}{\text{投与放射能} \cdot \text{体重}}$$

SUV は数字で表されるために, 比較や統計処理に好都合であるが, これも絶対的な数字ではない。撮影機器, 画像処理法, FDG の投与から撮影までの時間など, ハード・ソフトの違いにより SUV の値が変化することが知られている。

したがってこれらの異なるデータ同士では比較することができない点に注意が必要である。また, 同一施設でも治療効果判定など SUV の評価に精密性を要求される場合には, なるべく撮影条件をそろえる (投与量, 投与から撮像開始までの時間, 撮影時間など) ことが必要である (Figure 1)。

3) 目的別にみた PET の有用性

当初の PET は肺結節の診断における良悪性の鑑別,

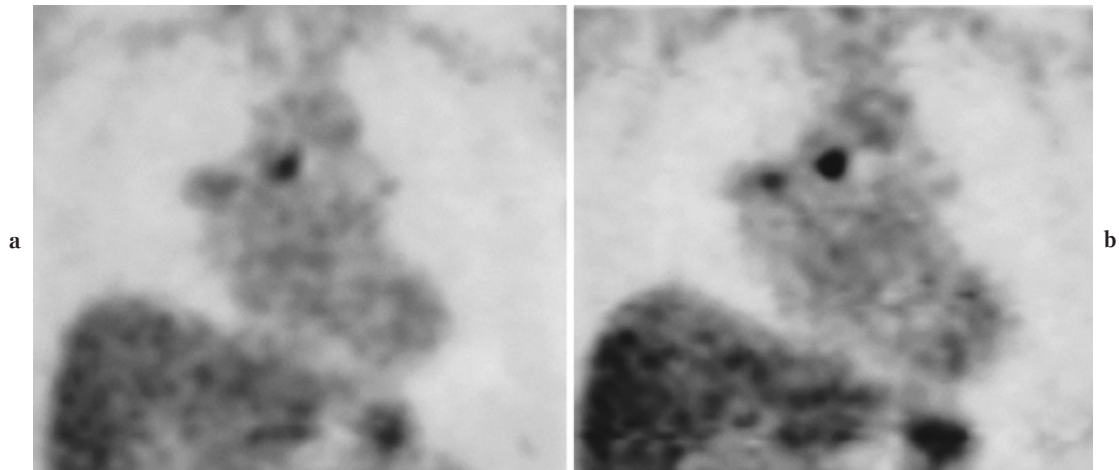


Figure 1. Difference of accumulation according to interval from injection. **a:** Image obtained one hour after FDG injection. Faint uptake was noted in a mediastinal lymph node (SUV=3.4). **b:** Image obtained two hours after FDG injection. FDG accumulation increased (SUV=4.5).

肺癌のリンパ節転移診断に期待が持たれた。文献的にも10年ほど前の論文にはPET単独で当時のCTの有用性を上回る報告が多数みられる。¹⁻⁵しかし近年はCTも高画質・高分解能化して診断能が向上したため、最近の報告では、PET/CTを用いてもCT単独の診断能を劇的に改善させるものではない結果が見受けられる。⁶肺の孤立性結節診断における自験例のデータを示すと (Table 2), 確かにPETの情報は上乘せ効果があり、特異度を改善させる効果がある。しかしBAC (bronchioloalveolar carcinoma; 肺胞上皮癌) や高分化型腺癌における偽陰性,⁷あるいは様々な活動性炎症における偽陽性も少なからずみられ,⁸またリンパ節診断においても偽陰性や偽陽性が少なからず存在する。結局PET/CT診断も100% 確実というわけにいかず、どうしても確定診断が必要な場合には生検を施行せざるを得ない。

一方、PETの役割として確立しているのが転移・再発診断である⁹(Figure 2)。これは肺癌に限らず、多くの悪

性腫瘍について当てはまるが、CTや他の画像診断で確定できない病巣の発見に全身PETの有用性が高い。近年の多検出器型CTの登場により全身が手軽に撮影できるようになったとはいえ、広い範囲の病巣をコントラスト良く描出できるのはやはりPETの大きな利点である。

さらに、最近では治療効果判定におけるPETの有用性が多く報告されている。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により癌の治療効果判定が早期に可能である。¹⁰治療法が限られていた時代には早期診断の意義は低いものであったが、以前に比べて最近では化学療法が進歩したため、多くの治療法が選択できるようになった。すなわち一つの治療法で効果がなければ次の治療法へと変えることができるため、早い時期の治療効果判定が有意義となったためである。特に、最近急速に研究が進んでいる細胞増殖抑制性薬剤 (cytostatic agents) は、作用機序から考えて抗腫瘍効果の判定として腫瘍縮小では不適切の可能性があり、代替しうる指標として¹⁸F-FDG PETが注目されている。¹¹ただし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。この変化は照射線量だけでなく個人差があり、ほとんど変化が出ない場合から3カ月前後続く場合もあるため、この期間中はPETによる治療効果判定は信頼できないことになる。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

Table 2. Efficacy for Lung Tumor with CT and PET

| ・CT (N=60) | | | | |
|--|----|----|----|----|
| | TP | TN | FP | FN |
| CT | 27 | 20 | 11 | 2 |
| Sensitivity; 93.1%, Specificity; 64.5%, Accuracy; 78.3%. | | | | |
| ・CT+PET (N=60) | | | | |
| | TP | TN | FP | FN |
| CT+PET | 26 | 23 | 8 | 3 |
| Sensitivity; 89.7%, Specificity; 74.2%, Accuracy; 81.7%. | | | | |

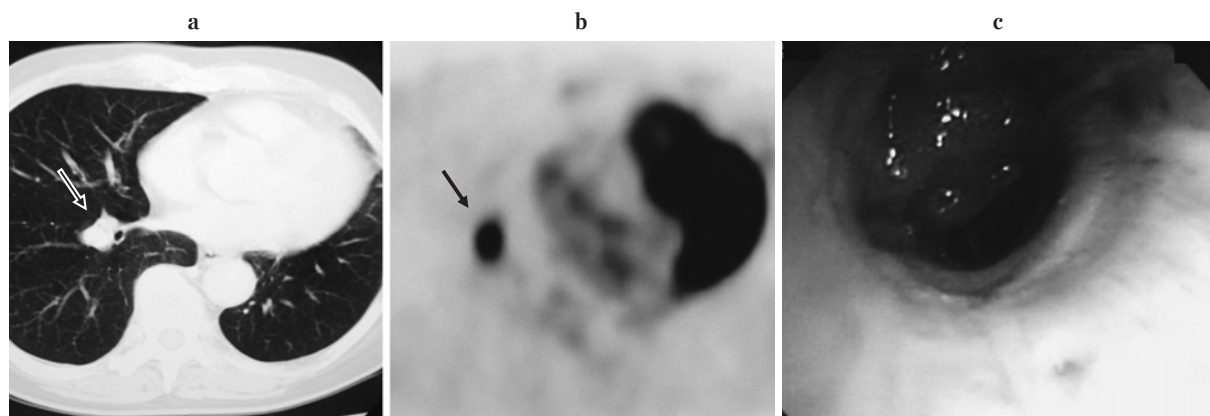


Figure 2. A case of endobronchial recurrence. CT does not detect any lesions although serum CEA was continuously elevated. **a:** It may be difficult to detect the lesion (arrow) only by CT. **b:** It is easy to detect abnormal uptake by PET (arrow). **c:** Endobronchial metastases were confirmed by bronchoscopy.

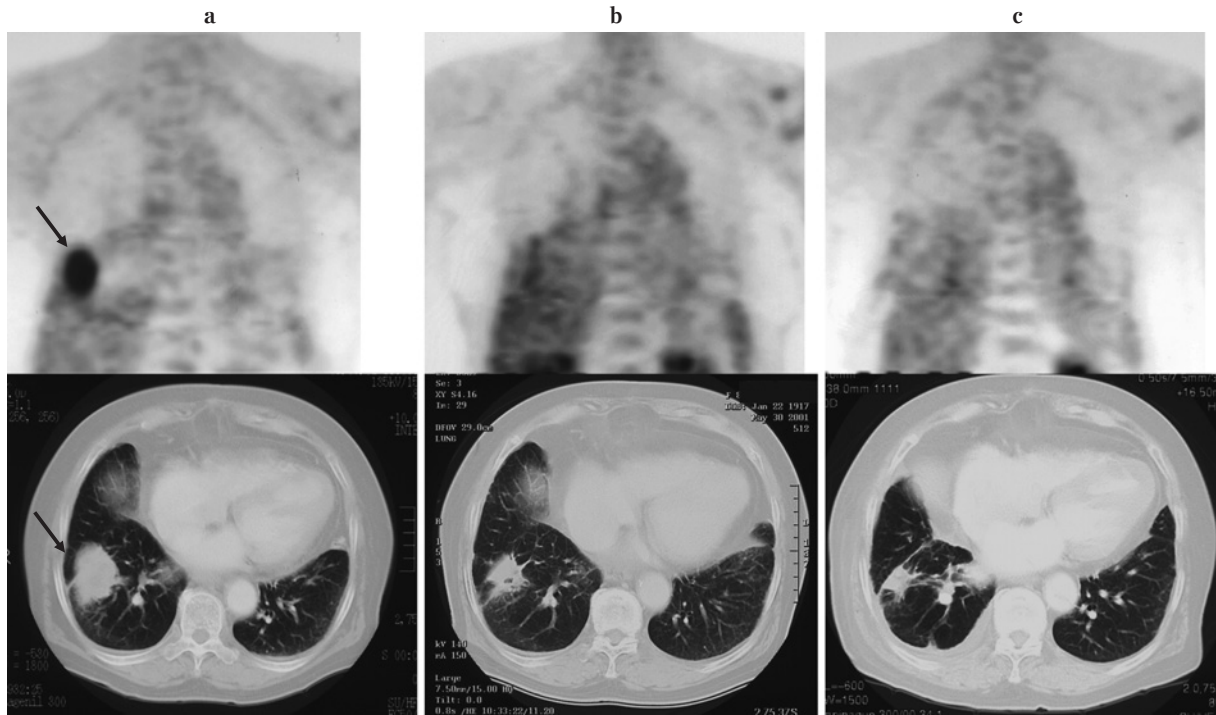


Figure 3. Evaluation of therapeutic effects of proton beam therapy for lung cancer. **a:** Before radiation therapy. Strong FDG uptake was noted in the tumor corresponding to the CT image (arrow). **b:** One month after radiation therapy. Abnormal deposits had completely diminished on FDG-PET, and our initial therapeutic evaluation was complete response (CR). On the other hand, there was a residual mass on CT, so our eventual therapeutic evaluation was partial response (PR). **c:** One year after radiation therapy. CR continued on PET, although residual mass was still recognized on CT. Clinically, the patients showed no recurrence after that time.

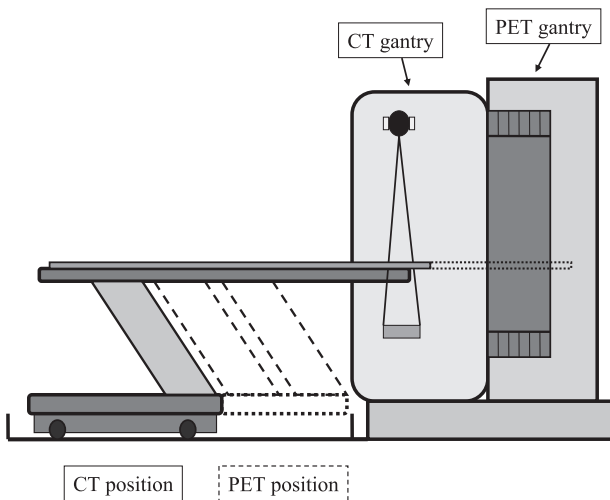


Figure 4. Schema of PET/CT. CT and PET gantries are placed in line to minimize the misregistration of different images.

いと報告されており (Figure 3),¹² 同様の報告は化学療法でも多くみられる。¹³⁻¹⁵

4) PET/CT の臨床的意義

PET も CT も単体ではすでに臨床応用されている機器であるが、両者を組み合わせることにより新たに得られるメリットは大別すると次の2点である。

A) 融合画像が得られるメリット

形態画像の代表である CT は最も空間分解能に優れているが、コントラスト分解能が不十分であり、腫瘍の診断にはしばしば造影剤が用いられる。一方 PET は逆にコントラスト分解能では優れているが空間分解能が極めて悪い。従来は PET の画像を読影する時には CT や MRI のような形態画像を横に並べて診断されていた。しかしながら PET/CT では同一寝台でほぼ同時に CT と PET の画像を得ることができるため (Figure 4), 両者の融合画像により FDG の解剖学的な集積部位を容易に同定することが可能である。すなわち PET/CT の画像はコントラストに優れた PET の画像と空間分解能に優れた CT の画像の長所を合わせた画像といえることができる。

ただし厳密にいうと呼吸による位置ずれ、あるいは消化管のぜん動運動、膀胱の大きさなどは不可避であり、多少の誤差が生じることがある。

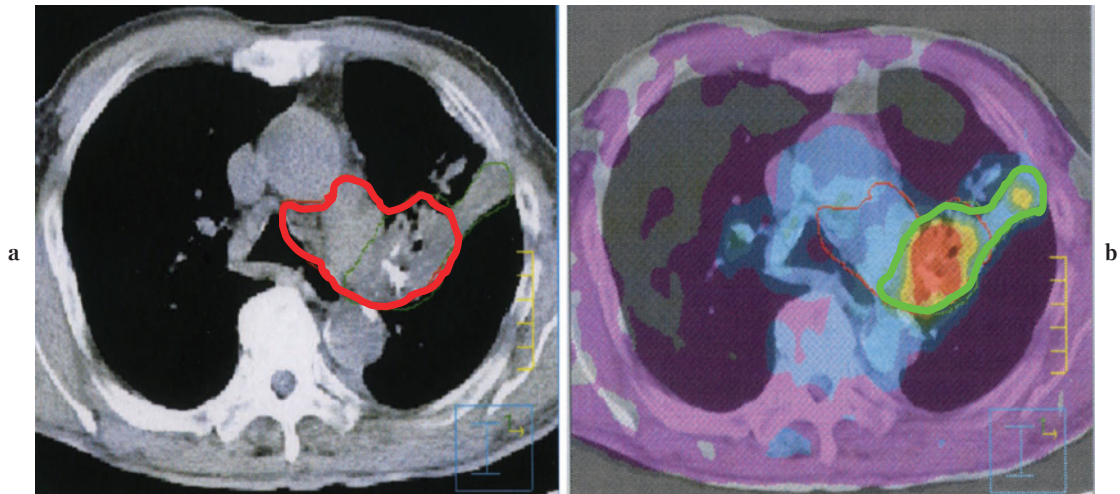


Figure 5. Radiation field planning using PET/CT. **a:** Radiation field was planned as red line by experienced radiation oncologist. Left lung cancer accompanied with atelectasis. **b:** Radiation field was modified as green line by using PET/CT image.



Figure 6. PET/CT specialized for radiation therapy planning (courtesy of SIEMEN Co).

B) 高速・高画質のトランスミッションスキャンが得られるメリット

PET/CTのもう一つの利点は、CTをトランスミッションスキャンとして用いることにより、検査時間の短縮と画質の向上がはかれる点である。

トランスミッションスキャンとは、体内で生じるガンマ線の散乱・吸収現象を、あらかじめ体のX線吸収マップを作ることにより補正するためのスキャンのことである。従来のPET専用機におけるトランスミッションスキャンは撮像に約5~15分程度を要し、全検査時間の10~50%程度を占めていたが、これをCTでは全身を撮影してもせいぜい1分程度で終わらせることができる。したがってこの分の検査時間が短縮できることになる。

5) PET/CTの新しい応用

CTと一体型になることにより、PET単体では考えられなかった様々な応用が可能になる。たとえば3次元画像への応用、放射線治療計画への応用、さらにはIVRへの応用などである。これらはすべて基本的にはCT画像の応用であるが、CTだけでは不足していた「腫瘍コントラスト」の情報をPETで補った画像といえる。

A) 放射線治療計画への応用

従来の放射線治療計画はCTを基に行われてきたが、CTと別に施行されたPETの情報を付加するだけでも腫瘍の輪郭をより明瞭に描画することが可能である。これにより不必要な照射野を最小化することができ、また照射体積を最適化することができる (Figure 5).¹⁶ 文献的には、CT単独での治療計画に比べてPETを用いることにより24~70%の症例で照射野が縮小する一方、30~76%で増大した。¹⁷ しかしながら縦隔リンパ節の診断能は限界があり、縦隔鏡と比較した報告ではPETの結果と病理の結果に少なからず乖離がある。¹⁸ またPETを用いて照射野を決定した症例における再発形式を検討した報告では、再発は腫瘍辺縁から生じており、これはPETを用いた照射野においても依然としてGTV (gross target volume) の設定が不十分であったことを示唆するものと結論している。¹⁹ PET/CTであれば得られた融合画像をそのまま治療計画に使用することが可能であり、さらに有用性が高くなる。日本では治療計画装置と一体になったPET/CTはまだ稼働していないが、すでに欧米では治療用の平坦な寝台、位置合わせ用のレーザーポインターが整備されたシステムが稼働している (Figure

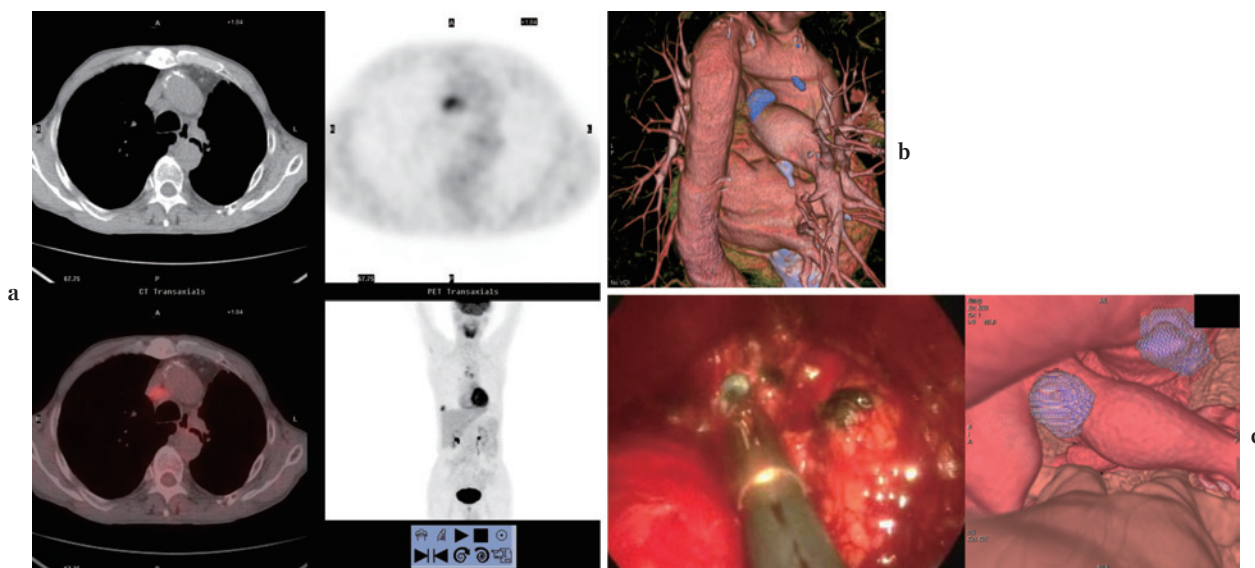


Figure 7. Right lung cancer, with mediastinal lymph node accumulation of FDG. **a:** CT, PET, fusion image on axial section. **b:** 3-dimensional image reconstructed by contrast enhanced CT and FDG-PET. **c:** Lymph node biopsy was performed under mediastinoscopy. The right image shows virtual mediastinoscopy, and left image shows biopsy under mediastinoscopy.

6). コスト的に本邦では治療計画専用のPET/CTは導入が難しいものと思われるが、寝台を交換して治療計画に応用可能なシステムは本邦でもすでに稼働している。

B) 3次元画像への応用

3次元画像の構築には、空間分解能に優れるCTが最も適した特性を持つ。最近のMDCT(多検出器型CT)を使えば、体軸方向にも横断面と同じ空間分解能を持つ画像(isotropic imaging)が広範囲で撮像可能となる。しかしながら前述のごとくCTだけでは病変をコントラスト良く描出することが難しい。その点、PET/CTでは従来の3次元CTにFDGの集積を重ねることにより、コントラスト良く腫瘍の画像を融合させることが可能である。¹⁹ 本画像の応用範囲は非常に広く、現在CTのみで作成されている3次元画像であればほぼすべての領域でPET/CTによる3次元画像が応用できる。

胸部の場合、肺野の腫瘍はCTのみでも十分に良好な3次元画像が得られる場合が多いが、無気肺で腫瘍の位置が不明瞭な場合や、縦隔リンパ節の描出などにおいてPET/CTを応用した画像が役に立つ(仮想縦隔鏡, Figure 7)。

6) PETの将来

PETは1976年に日本で初めて導入されてからすでに30年以上の歴史を持つ診断法であり、決して「最新」の画像診断ではない。しかし長い間脳や心臓の代謝を画像化する用途に限られ、進歩も遅々としたものであった。

しかしFDGの登場や全身用PETカメラの開発と相まって、近年急速に臨床応用が進んだのは周知の通りである。さらにハード的にはPET/CTが実用化され、今後とも半導体カメラの登場やPET/MRIの研究も進んでいる。

一方、PETを放射性薬剤からみ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100g、MRIでは約10g、それに対して核医学検査はわずか数 μg ~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。

現在は腫瘍製剤としてアミノ酸製剤や核酸製剤、低酸素親和性製剤などが研究されており、このほかにも心臓領域や脳領域でも次々と新しいPET製剤が報告されている。

7) おわりに

欧米に比較して国内の薬事認可が遅れていたPET/CT装置であるが、2003年に薬事承認が取れてからは急速に国内に普及した。さらに2006年にはPETとは別にPET/CTが保険収載されるに至り、社会的に認知された診断法となったものといえる。現在PET検査を実施し

ている施設は国内で230カ所あまりであるが、すでにPET/CTの設置台数はPET専用機の2倍以上に達した。すなわちほんの数年前まではPETは特別な診断法であったが、現在ではどこの病院でもそれほど遠くない近隣病院に紹介すれば検査が可能な状況となっている。

依然としてPET/CTは高額な検査であることには変わりないが、正しい適用で実施されれば極めて有用な検査であり、今後はMRIとともに最も発展が期待される画像診断の一つであることは間違いない。

REFERENCES

- Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K, et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med.* 1990;31:1927-1932.
- Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology.* 1993;188:487-490.
- Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F]FDG positron emission tomography (PET). *Thorax.* 1997;52:438-441.
- Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T, 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.
- Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, 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.
- Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M, et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2005;47:235-242.
- Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med.* 1998;39:1016-1020.
- Goo JM, Im JG, Do KH, Yeo JS, Seo JB, Kim HY, et al. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology.* 2000;216:117-121.
- Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FC, Bassa P, Wong WH, et al. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med.* 1995;36:788-793.
- Nahmias C, Hanna WT, Wahl LM, Long MJ, Hubner KF, Townsend DW. Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2007;48:744-751.
- Sunaga N, Oriuchi N, Kaira K, Yanagitani N, Tomizawa Y, Hisada T, et al. Usefulness of FDG-PET for early prediction of the response to gefitinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2008;59:203-210.
- Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, Patz EF, Anscher MS. 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.
- Pöttgen C, Levegrün S, Theegarten D, Marnitz S, Grehl S, Pink R, et al. Value of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2006;12:97-106.
- Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Sasakawa Y, Ohkawa M, Gotoh M, et al. Correlation of FDG-PET findings with histopathology in the assessment of response to induction chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:140-147.
- Dooms C, Verbeken E, Stroobants S, Nackaerts K, De Leyn P, Vansteenkiste J. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2008;26:1128-1134.
- Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:339-350.
- Videtic GM, Rice TW, Murthy S, Suh JH, Saxton JP, Adelstein DJ, et al. Utility of positron emission tomography compared with mediastinoscopy for delineating involved lymph nodes in stage III lung cancer: insights for radiotherapy planning from a surgical cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:702-706.
- Sura S, Greco C, Gelblum D, Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based assessment of local failure patterns in non-small-cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:1397-1402.
- 村上康二. 癌画像診断に応用したPETの活用法. 日本胸部臨床. 2006;65:1-10.