

The 35th Diagnostic Imaging Seminar

肺癌における FDG-PET/CT
—有用性と診断上の注意点—

小川洋二¹

Integrated FDG-PET/CT in Lung Cancer

Yoji Ogawa¹

¹Department of Diagnostic Radiology, Hanwa Intelligent Medical Center, Hanwa Daini Senboku Hospital, Japan.

ABSTRACT — Integrated FDG-PET/CT (¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography) is routinely used in the diagnosis of primary lung cancer. FDG-PET/CT plays an important role in the diagnosis of pulmonary nodules, mediastinal lymph nodes, distant metastasis, and recurrence. Although FDG-PET has high sensitivity for malignant pulmonary nodules, false-negative PET images can occur for low-metabolism tumors such as well-differentiated adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. The main reason for a false-positive diagnosis of pulmonary nodules is inflammatory conditions. Granulomatous inflammation in benign lymph nodes can cause increased FDG uptake, which can be indistinguishable from malignancy. Because the resolution of PET is limited, distinction of nodal metastasis from small-sized lymph nodes may be overlooked. One of the advantages of PET/CT is its ability to evaluate the whole body and to detect unexpected extrathoracic metastasis. PET/CT is also useful in the diagnosis of recurrence during follow-up. However, though FDG-PET/CT is a highly accurate imaging modality, it has diagnostic limitations. It is essential to interpret and evaluate PET/CT images from both metabolic and morphological aspects.

(JLCC. 2010;50:853-859)

KEY WORDS — Lung cancer, FDG (¹⁸F-fluorodeoxyglucose)-PET/CT

Reprints: Yoji Ogawa, Department of Diagnostic Radiology, Hanwa Intelligent Medical Center, Hanwa Daini Senboku Hospital, 3176 Fukaikitamachi, Naka-ku, Sakai-shi, Osaka 599-8271, Japan.

要旨 — FDG-PET/CT は、今や肺癌の診療に不可欠な検査となっており、結節性病変の良悪性鑑別、リンパ節転移診断、遠隔転移診断、再発診断において有用性が期待される。結節性病変の良悪性鑑別において、偽陰性となる主な要因として、小さな病変や、高分化腺癌、細気管支肺胞上皮癌などの FDG の取り込みが少ない腫瘍が挙げられる。偽陽性の主な原因は炎症性病変である。リンパ節転移診断においての問題点は、慢性炎症などの非特異的な集積による偽陽性である。一方、リンパ節の一部にのみ癌細胞が存在する微小転移は、高集積としては

描出されにくい。PET の大きな特徴は全身の評価が容易に行えることにあり、遠隔転移診断には威力を発揮する。また、放射線治療後の線維化と再発腫瘍の鑑別など、治療後の再発の診断には非常に優れている。FDG-PET/CT は優れた診断法であるが、診断能力には明らかな限界があり、万能ではない。欠点を理解することが適切な PET 検査の利用につながる。PET での診断の際には、CT などの形態画像と合わせた、総合的な診断能力が要求される。

索引用語 — 肺癌, FDG-PET/CT

FDG (¹⁸F-fluorodeoxyglucose)-PET (positron emission

tomography) は、ブドウ糖を放射性同位元素 ¹⁸F で標識

¹医療法人錦秀会阪和第二泉北病院阪和インテリジェント医療センター放射線診断科。
別刷請求先：小川洋二、阪和第二泉北病院阪和インテリジェン

ト医療センター放射線診断科、〒599-8271 大阪府堺市中区深井北町 3176。

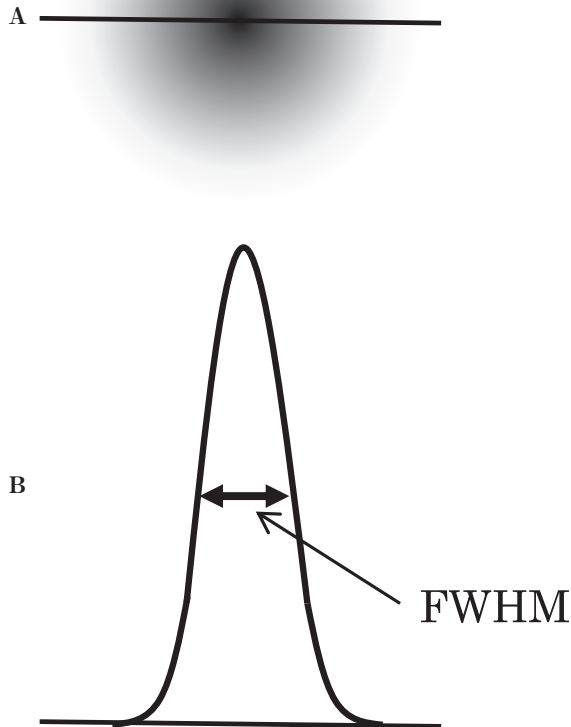


Figure 1. A: PET image of point source. B: A profile of "Image A" (point spread function). Full width at half maximum (FWHM) is usually used as a measure of spatial resolution.

したFDGを用いて、病変や臓器の糖代謝を評価する検査であり、悪性腫瘍の糖代謝が亢進していることを利用して、癌の病変を検出する検査として広く用いられるようになった。現在、わが国においては200か所以上の施設で、年間40万件以上のPET検査が行われている(2007年度¹)。放射性同位元素を用いる核医学検査としては骨シンチグラムに次ぐ検査数であり、FDG-PETが癌の診療に不可欠な検査となっていることを示している。保険適応となっている悪性腫瘍13疾患のうち、肺癌に対する検査数が最も多く、約3割を占める。²近年ではPETとCT(computed tomography)を融合させたPET/CTが急速に普及し、主流となっている。「画像診断セミナー」で筆者に与えられたテーマも、「FDG-PET」ではなく、「PET/CT」である。

PETは、ラジオアイソトープの分布を表す核医学画像の一つであり、読影にあたっては、単純X線写真やX線CTとは異なる画像上の特徴を理解しておく必要があ

る。本稿では、肺癌診療におけるFDG-PETの有用性について述べるが、最初に核医学画像を理解する上での注意点についてふれる。その後、結節性病変の良悪性鑑別、リンパ節転移診断、遠隔転移診断、再発診断における有用性ならびに読影上の注意点について述べる。最後にPET/CTについての解説を加える。

1. 核医学画像としての注意点

①小病変における集積濃度の過小評価

PET画像上の集積像は、集積している病変の大きさの影響を受ける。「病変が小さくても、ラジオアイソトープの集積が多ければ描出されるのではないか？」という考えは、間違いではないが、正確ではない。

点状の線源をPETカメラやガンマカメラで撮像した場合、核医学画像上は明瞭な“点”とはならず、ある程度の拡がりを持った集積像となる(Figure 1A)。辺縁部に“ボケ”を伴い、濃度値は拡散し、中心部のカウントは真の値よりも低下する。この集積像のprofileは、点拡がり関数(point spread function: PSF)と呼ばれ(Figure 1B)、ピークの高さの1/2における幅(半値幅 full width at half maximum: FWHM)は空間分解能の指標となる。一般にFWHMの2倍に達しないような小さな対象物では、カウントは明らかに過小評価を示す(部分容積効果)。通常のPET装置のFWHMは5~7mm程度と思われるので、1cm以下の病変では、正確な放射能の濃度を測定することは不可能と考えた方がよい。ファントムを用いた検討では、1cm大の球状線源において測定された放射能濃度は、真の値のわずか11~15%であった。³実際のPET検査では、小病変へのFDG集積が認められない、あるいは、ごく軽度の集積であった場合、真に代謝活性が低い病変であるのか、部分容積効果によって集積が過小評価されているのかの区別は困難である。集積程度によって良悪性鑑別を行う場合には、偽陰性の原因となる。

②SUV

FDG-PETで病変の集積程度を表すのに、SUV(standardized uptake value)がよく用いられる。これは、投与したFDGの量に対する局所の集積の比であり、全身に均一に放射能が分布した場合(SUV=1)と比べて、何倍の集積であるかを表している。病変へのFDG分布は不均一であるので、最も集積が高い部位の値(SUV最大値:SUVmax)を用いることが多い。

簡便でわかりやすい指標であるが、絶対的な意味を持たせるには問題がある。SUV値は、使用装置、撮像条件、画像再構成、被検者の状態など、様々な要因により影響を受ける。SUV値を用いて病変の質的診断・良悪性鑑別を行っている報告は多いが、どの施設でも論文と同

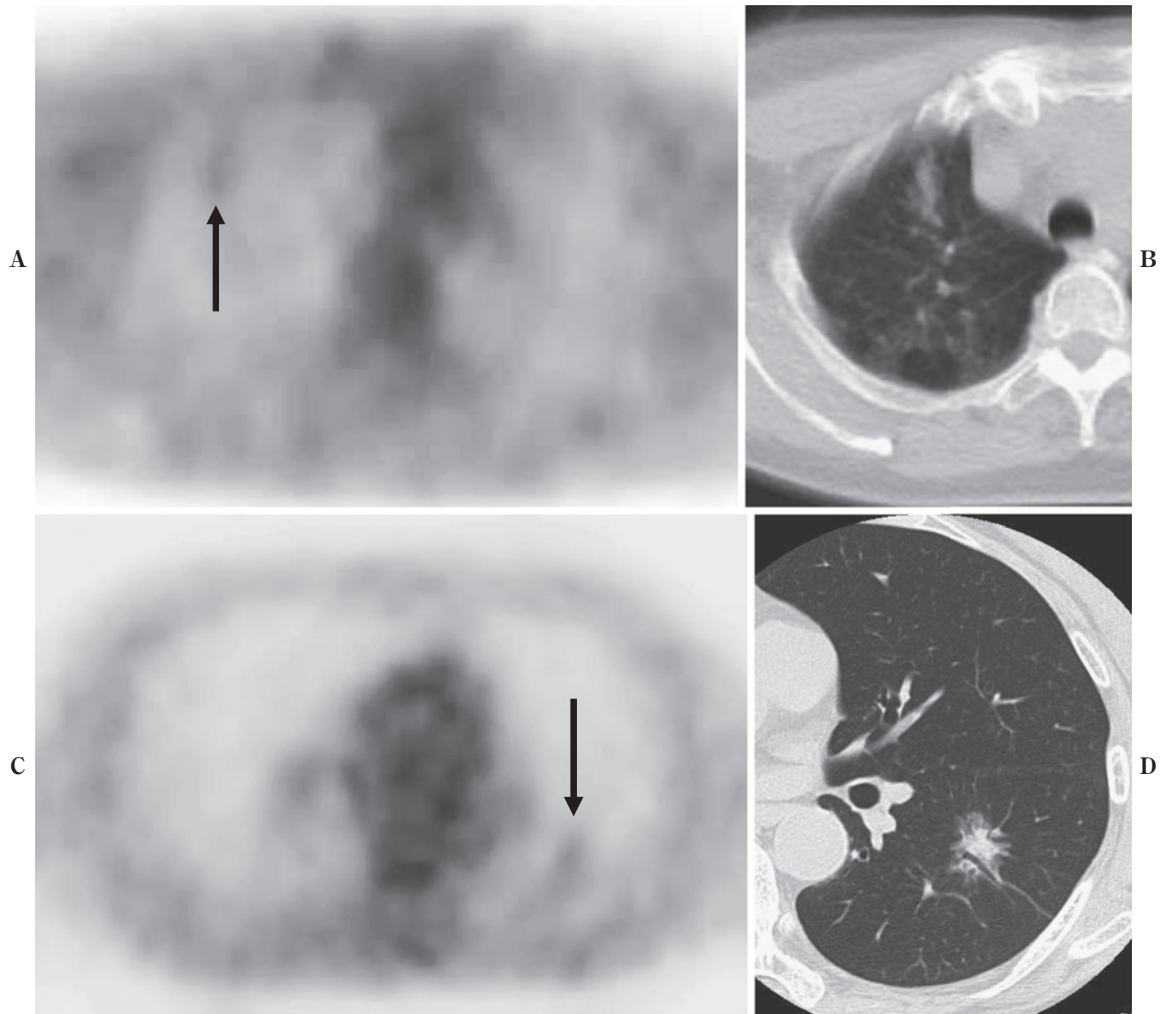


Figure 2. A, B: Inflammatory scar. FDG-PET demonstrates mild accumulation (SUVmax=1.7). CT shows a small nodule in the right apex. The CT and FDG-PET findings have not changed during a 2-year follow-up period. C, D: Adenocarcinoma in the left lower lobe. FDG-PET demonstrates mild accumulation (SUVmax=1.4). Thin-section CT shows a nodule with peripheral ground-glass attenuation and an air-bronchogram.

じ数値をそのまま用いて同様の評価ができるわけではない。

著者は、診断レポートになるべく SUV 値を記載するようにしている。これは、検査依頼医から SUV 値を尋ねられることが多い、SUV 値によって病変の集積程度を（画像を見なくても）おおよそ想像できる、という2つの理由による。しかし、SUV 値を病変の良悪性鑑別の判断材料に用いることはほとんどない。SUVmax=2.5 以上を悪性とする基準がよく用いられるが、後述するように、SUVmax=2.5 未満の悪性腫瘍はいくらでも存在するし、SUVmax=2.5 以上の良性変化もまた、数多く認められる。臨床研究においても、PET 画像の診断に視覚的評価を用いている報告は多い。⁴

2. 肺癌診断における FDG-PET の有用性と問題点

①肺結節性病変の良悪性鑑別

肺結節性病変の良悪性鑑別に対する FDG-PET の診断能は、感度 90%、特異度 80% 程度の優れた成績が報告されていることが多い。⁵ しかし、個々の症例においては診断に苦慮することが少なくない。Figure 2 に提示した 2 例は、いずれも FDG-PET にて淡い取り込み (Figure 2A は SUVmax=1.7, Figure 2C は SUVmax=1.4) を呈した病変であるが、Figure 2A, 2B は経過観察で変化のない癒痕、Figure 2C, 2D は腺癌であった。PET の所見からは両者の区別は不可能である。

前述のように、小さな病変の診断は難しい。Nomori らの報告によると、径 1~3 cm の結節においては、感度

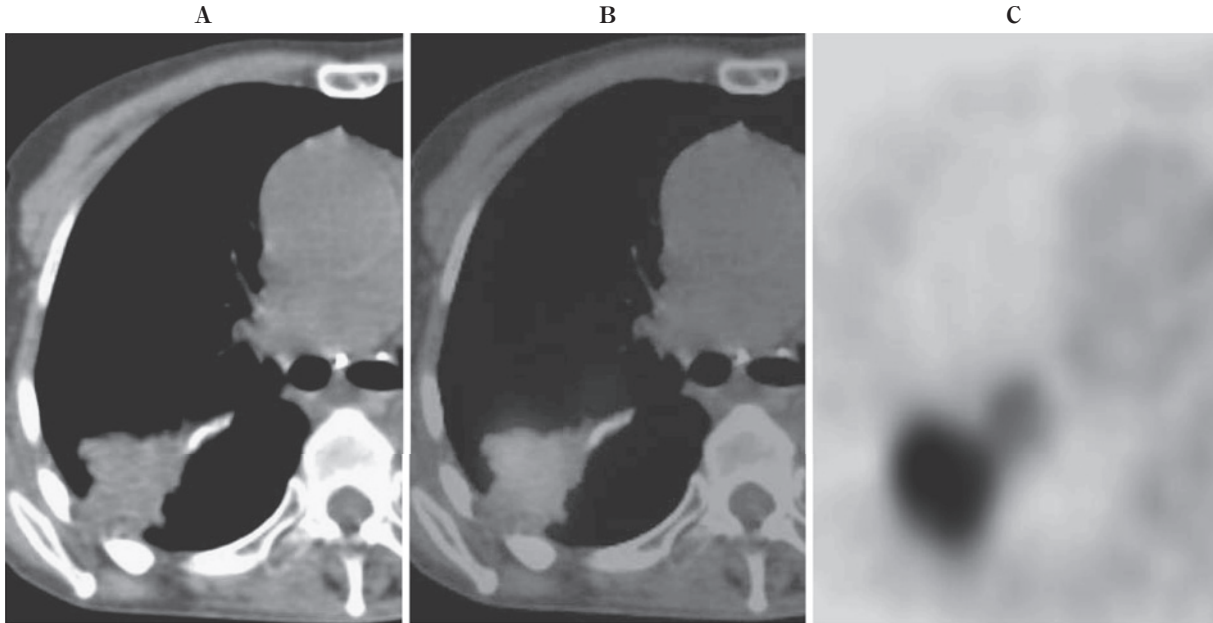


Figure 3. Nontuberculous mycobacterial infection in a woman with a history of lung cancer resection. CT (A) demonstrates a mass-like consolidation adjacent to the operated area. Increased uptake of FDG can be seen on PET (C) and PET/CT combined images (B).

79%, 特異度 65% という成績であったが, 1 cm 未満の結節は良悪性ともに PET では全く描出されなかった。⁶ また, すりガラス影を呈する肺癌の多くも PET にて描出されなかった (感度 10%)⁶。FDG の取り込みが少ない腫瘍としては, 高分化腺癌, 細気管支肺胞上皮癌,⁷ カルチノイドなどが挙げられる。これらの病変の診断には CT での評価が不可欠である。例えば Figure 2C, 2D では, 特徴的な CT 所見から腺癌と診断されるべきであり, FDG-PET の集積程度は良悪性鑑別に寄与しない。このように, 結節性病変の良悪性鑑別には形態診断を含めた総合的判断が必要である。

一方, PET で偽陽性を呈する主な原因は炎症性病変である。リンパ球, マクロファージ, 好中球などの炎症細胞は FDG を多く取り込むため, 活動性の炎症巣は高集積となる。線維芽細胞も増殖時にブドウ糖を摂取する。これらの炎症巣の集積像と悪性腫瘍の集積像の鑑別に SUV 値は役に立たない。⁸ Figure 3 は肺癌切除部位近傍に腫瘍陰影を生じた症例で, FDG-PET では SUVmax = 7.2 という強い集積が認められた。当然再発腫瘍が疑われたが, 診断は非結核性抗酸菌症であった。FDG の集積を見た場合には, 常に炎症性病変の可能性を念頭に置いておくべきである。

②リンパ節転移診断

肺癌の治療方針決定のため, リンパ節転移の診断は重要で, FDG-PET に期待されるところが大きい。CT を用いたリンパ節の大きさによる判断よりも正確な診断が可

能である。Gould らの meta-analysis によると, FDG-PET の感度は 85%, 特異度は 90% で, CT よりも有意に良好な診断能であった。⁹ ところが, CT にてリンパ節の腫大が認められる場合には, 腫大のない場合に比べて感度は上昇するが, 特異度が低下した。⁹

肺門・縦隔のリンパ節には慢性炎症などによる非特異的な集積が見られることが多く (Figure 4), このことがリンパ節転移診断の特異度を減少させる原因となる。非特異的な集積と転移との鑑別は, 原発巣の状態や, リンパ節集積の分布などから総合的に判断される。例えば, 両側対称性の肺門集積は非特異的な集積と判断されることが多い。塵肺合併例や, サルコイド反応を伴った場合などでは, 転移との鑑別はかなり難しいと思われる。

肺結節の良悪性鑑別の場合と同様に, リンパ節転移診断においても, 病変の大きさが診断能に大きく影響する。Nomori らは, リンパ節内の転移巣の大きさを計測し, FDG-PET の診断能と比較した。それによると, リンパ節内の転移巣の大きさは, PET 真陽性例では平均 10 mm, PET 偽陰性例では平均 3 mm で, 4 mm 未満の転移巣はすべて偽陰性であった。¹⁰ このような微小転移の PET での検出は難しく, 診断上の限界となる。

③遠隔転移診断

FDG-PET の大きな利点の一つは, 全身の評価が容易に行えることにあり, 遠隔転移診断における有用性は高い。Verhagen らは, 15% の症例で, 従来の検査で診断されなかった遠隔転移が FDG-PET によって発見され, 病

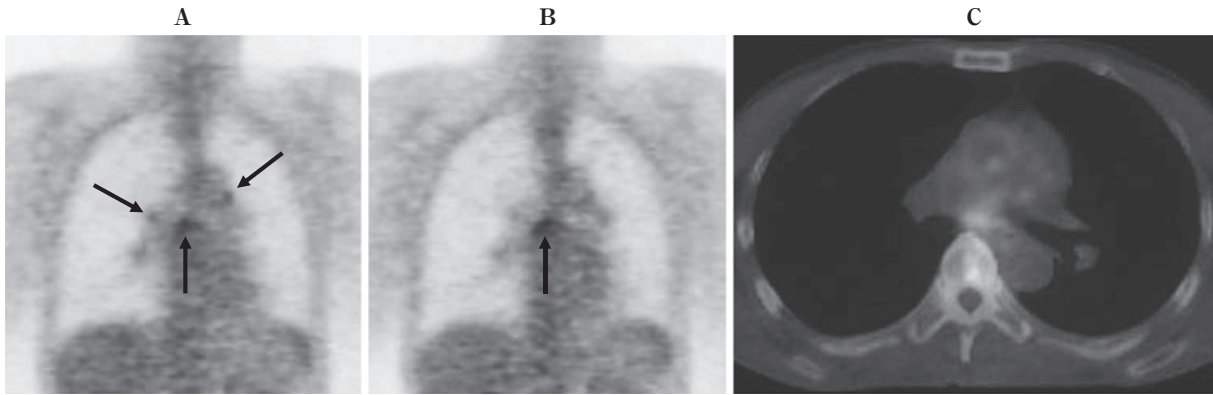


Figure 4. Increased FDG uptake in benign lymph nodes. Coronal images of FDG-PET (A, B) and PET/CT combined image (C) show increased uptake in the bilateral hilar and subcarinal lymph nodes.

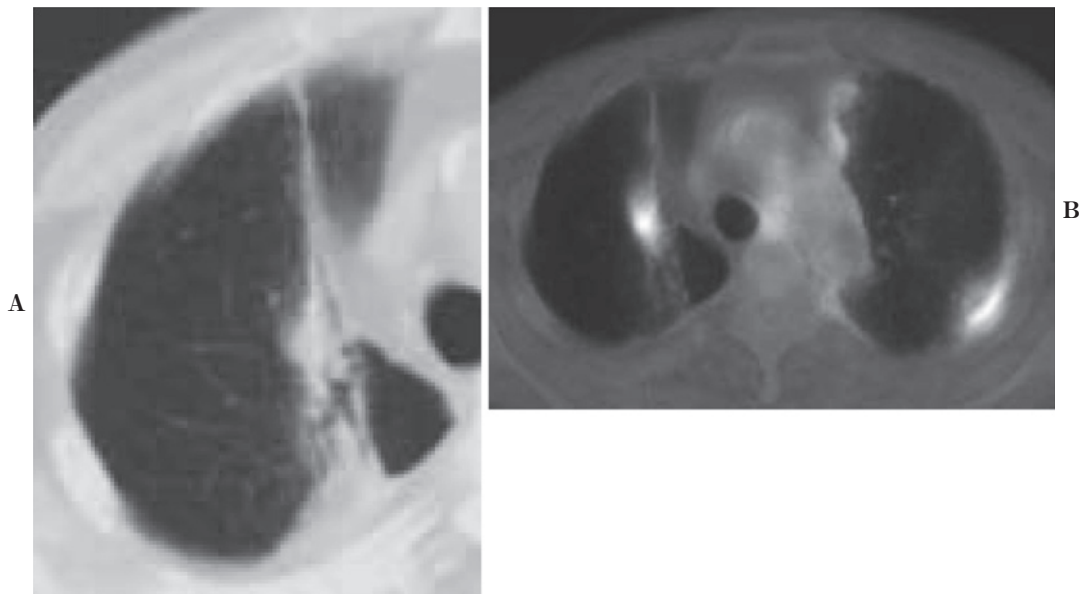


Figure 5. Recurrence of lung cancer after radiation therapy. CT (A) shows band-like consolidation suggesting radiation fibrosis. A PET/CT combined image (B) demonstrates increased uptake of FDG in the fibrotic area. An unexpected left pleural metastasis was also noted on PET/CT.

期が変更されたと報告している。¹¹ 骨転移診断に関しては、一般に溶骨性病変の検出はPETが優れ、造骨性病変では骨シンチグラムが優れると言われるが、肺癌においてFDG-PETを行う場合には、骨シンチグラムは省略できると考える。¹²

いくつかのrandomized controlled trialが、術前にFDG-PETを行うことにより、不必要な手術が減少したことを示している。¹³⁻¹⁵ これは、FDG-PETが、より正確な病期診断を可能にするためである。ただし、それらに反して、不必要な手術の減少を認めなかったとの結果を示している研究もある。¹⁶ また、不必要な手術は減少するが、そのことが死亡率の改善にはつながらないとする

結果も報告されている。¹⁴ 肺癌の治療方針決定に関するFDG-PETの役割については、今後さらなる検討が望まれる。

④再発診断

日常診療で、FDG-PETの有用性を最も「実感」できるのが、治療後の再発の診断ではないかと思われる。放射線治療後の線維化部分に生じた再発腫瘍の診断 (Figure 5) など、他の画像では確認困難な病変の診断に非常に優れている。過去の研究でも、感度93~98%、特異度89%、陰性的中率93%といった優れた診断能が報告されている。^{17,18} 遠隔転移診断の項で述べたように、全身の評価が可能であることから、目的部位以外の新たな転移巣が

発見されることもしばしば経験される (Figure 5).

3. PET/CT

PET/CT 装置は, PET 撮像部分と CT 撮像部分を組み合わせて一体化した構造を有している. PET 単独機との違いは大まかに言うと以下の2点である.

①同一の寝台で PET と CT の撮像を行うため, 2つの画像の重ね合わせの精度が高い.

② PET の吸収補正に CT のデータを使用するため, 吸収補正用のデータ収集の時間が短縮され, 検査のスループットが向上する (一部の機種を除く. 筆者の施設の PET/CT (島津製作所製 Eminence-G SOPHIA) では, CT 画像を吸収補正に用いない).

PET 単独に比べて, PET/CT の診断能が優れていることは, 多くの臨床研究が指摘している. 肺癌再発に関する Keidar らの研究では, PET/CT を用いることにより, 特異度が 53% から 82% に上昇し, PET 陽性例の 52% で診断内容の変更が認められ, 29% では治療方針が変更された.⁴ これは, 解剖学的情報を付加することで, PET 画像上の集積の解釈がより正確に行われることを示している.

PET 画像と CT 画像の重ね合わせについて注意すべきことは, PET と CT は決して「同時に」撮像されたものではなく, 両者の融合は完璧ではないということである. 安静呼吸下で撮像される PET 画像と重ね合わせるには, CT 撮像時は安静呼吸下あるいは浅い呼気時での呼吸停止としなければならない. 当然, 呼吸停止の状態によって病変・臓器の位置は変化する. 別々に検査された PET と CT の画像を, コンピュータ技術を使って重ね合わせるのに比べると, 明らかに精度の高い融合画像が得られるが, 多少の位置のズレは避けられないと考えておいた方がよい.

PET/CT の画像というと, Figure 5B のような PET と CT の重ね合わせ画像を想像する読者が多いと思われるが, 融合画像のみを見て診断することは危険で, PET 上の集積程度の判断を誤り, 軽度の集積像を見落とす可能性もある. 筆者は, 読影の際には, まず PET と CT のそれぞれの画像を読影し, その上で PET/CT の融合画像を見るようにしている. 前述したように, 肺野病変の診断には CT の形態情報が必須であり, thin-section の高分解能 CT が既に行われていれば, その所見も加味して総合的な判断をするように心がけている.

4. まとめ

FDG-PET/CT は優れた診断法であるが, 診断能力には明らかな限界があり, 万能ではない. 欠点を理解することが適切な PET 検査の利用につながる. PET での診

断の際には, CT などの形態画像と合わせた, 総合的な診断能力が要求される.

REFERENCES

1. 社団法人日本アイソトープ協会医学・薬学部会全国核医学診療実態調査専門委員会. 第6回全国核医学診療実態調査報告書. RADIOISOTOPES. 2008;57:491-558.
2. 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本核医学会健保委員会, 日本アイソトープ協会医学・薬学部会, ポジトロン核医学利用専門委員会, FDG-PET ワーキンググループ, 臨床 PET 推進会議 PET 検診分科会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告: 第5報. Isotope News. 2008;656:29-32.
3. Srinivas SM, Dhurairaj T, Basu S, Bural G, Surti S, Alavi A. A recovery coefficient method for partial volume correction of PET images. *Ann Nucl Med*. 2009;23:341-348.
4. Keidar Z, Haim N, Guralnik L, Wollner M, Bar-Shalom R, Ben-Nun A, et al. PET/CT using ¹⁸F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med*. 2004;45:1640-1646.
5. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, Smith CA, Gulenchyn K, Lacchetti C, et al. ¹⁸Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1753-1767.
6. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer*. 2004;45:19-27.
7. 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.
8. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Chung MJ, Lee EJ. Focal parenchymal lung lesions showing a potential of false-positive and false-negative interpretations on integrated PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:639-648.
9. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, 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.
10. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1087-1092.
11. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer*. 2004;44:175-181.
12. Behzadi A, Ung Y, Lowe V, Deschamps C. The role of positron emission tomography in the management of non-small cell lung cancer. *Can J Surg*. 2009;52:235-242.
13. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh

- JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, 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.
14. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009;361:32-39.
 15. Maziak DE, Darling GE, Incelet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151:221-228, W-48.
 16. Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM, et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2357-2362.
 17. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, McKenzie AF, Matthews JP, et al. The utility of ¹⁸F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med*. 2001;42:1605-1613.
 18. Hellwig D, Gröschel A, Graeter TP, Hellwig AP, Nestle U, Schäfers HJ, et al. Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:13-21.