

## REVIEW ARTICLE

### 肺癌のPET診断

樋口徹也<sup>1</sup>・有坂有紀子<sup>1</sup>・中澤 梓<sup>1</sup>・  
対馬義人<sup>1</sup>・織内 昇<sup>1</sup>・遠藤啓吾<sup>1</sup>

#### PET Diagnosis of Lung Cancer

Tetsuya Higuchi<sup>1</sup>; Yukiko Arisaka<sup>1</sup>; Azusa Nakazawa<sup>1</sup>;  
Yoshito Tsushima<sup>1</sup>; Noboru Oriuchi<sup>1</sup>; Keigo Endo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Purpose.** We review the utility of positron emission computed tomography (PET) in the diagnosis of lung cancer. **Materials and Methods.** The use of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET/CT (FDG-PET/CT) in the diagnosis of lung cancer is common in the determination of initial staging, therapeutic response and recurrence. Recently, the use of PET in the evaluation of early therapeutic response and prognosis prediction has been progressed, as the use of PET radiopharmaceuticals other than FDG and their utility has been evaluated in many institutions. In this article, we discuss the usefulness of the PET diagnosis of lung cancer patients. **Results.** At the initial diagnosis, standardized uptake value (SUV) measurement is useful in the differential diagnosis of pulmonary nodules over 1 cm, but correlation with CT imaging is essential. FDG-PET/CT is also useful in staging, although careful correlation with CT is important for the differential diagnosis of reactive lymph nodes, such as mediastinal nodes. It is also useful in recurrence evaluation, and its application in the early therapeutic response based on the RECIST criteria has been evaluated in many institutions. **Conclusion.** PET is a very important tool in the diagnosis of lung cancer. Its application in early therapeutic response is expected to progress with the development of new PET tracers in the near future.

(JLCC. 2012;52:161-167)

**KEY WORDS** — FDG, Lung cancer, FDG-PET/CT, Staging, Early therapeutic response

Reprints: Tetsuya Higuchi, Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-15 Showamachi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan.

**要旨** — **目的.** 肺癌診断におけるPET診断の有用性を検討する。**研究計画 (方法).** 肺癌の診断において、<sup>18</sup>F-FDGを用いるPET/CTは肺結節の良悪性診断や病期診断などの初期診断、治療効果判定、再発診断において日常臨床で頻繁に利用される。また、近年、分子標的治療薬による導入化学療法早期治療効果判定や治療効果予測や予後予測などへのPET検査の応用が進み、FDGに加え、新しいPET核種による診断の研究も進んでいる。本稿では、FDG-PETを中心に、肺癌診断におけるPET診断の有用性を述べる。**結果.** 肺癌の初期診断においては、SUVを用いて、大まかな良悪性診断は可能

であるが、特に小病変では、CTとの併用による診断が重要である。病期診断では、肺門リンパ節への非特異的集積などが診断上問題であるが、CTとの併用などでより正確な診断が可能である。再発診断には、FDG-PETは特に有用である。肺癌の治療効果判定には、RECISTなどを用いた治療効果判定や効果予測が可能である。**結論.** PET診断は、肺癌診断において非常に有用であり、今後は、早期効果判定への応用、新しい核種での診断などが進むと考えられる。

**索引用語** — FDG (<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose), 肺癌, FDG-PET/CT, 病期診断, 早期治療効果判定

<sup>1</sup>群馬大学大学院医学系研究科放射線診断核医学。  
別刷請求先：樋口徹也，群馬大学大学院医学系研究科放射線診断核医学，〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15。

※第51回日本肺癌学会総会シンポジウム「肺癌の画像診断 up-to-date」。

はじめに

肺癌の画像診断において PET 診断は、FDG-PET を中心に肺結節の良悪性診断や病期診断などの初期診断、治療効果判定、再発診断において臨床応用されている。F-18 フルオロデオキシグルコース (FDG) は、F-18 で標識したブドウ糖であり、糖代謝の亢進した癌細胞内には、ブドウ糖輸送担体を通じて取り込まれ、このことを利用して PET 診断が行われる。本稿では、FDG-PET の肺癌診断での有用性を中心に、PET 診断の基礎から、治療効果判定への臨床応用まで概説する。

PET 診断の基礎

PET 診断は、短半減期の核種である、C-11、N-13、O-15、F-18 などの陽電子 (Positron) 放出核種を用いた画像診断法であり、開発当初は研究的な応用が中心であり、神経科学、分子画像診断などに利用されたが、近年は癌を中心とした疾患の診断に利用されている (Figure 1)。PET 診断用核種の製造にはサイクロトロンでの陽電子放出核種の製造、ホットラボでの標識核種の製造などのステップが必要である。FDG は、癌細胞表面で過剰に発現されたグルコーストランスポーターを通じて細胞内に取り込まれ、ヘキソキナーゼでリン酸化され FDG-6-P

となり細胞内に保持される (代謝トラッピング)、その状態を PET カメラでイメージングすることにより画像を作成する。

PET による肺癌原発巣の診断

肺癌の原発巣の診断には、Table 1 のように気管支鏡や CT ガイド下生検などが従来から行われ、それに FDG-PET/CT 検査が近年、非侵襲的検査として加わっている。それぞれに、利点と欠点が存在する。これらの検査を状況に応じて組み合わせることにより、よりの確な診断が可能となる。

肺癌への FDG 集積を決める種々のファクターがある (Table 2)。組織型では、腺癌が、FDG 集積は弱い傾向があり、それに比べ、扁平上皮癌や小細胞癌などは集積がより高い傾向がある (Figure 2)。このため、腺癌では、FDG-PET と CT 診断の併用が重要となる。20 mm 以下の小型腺癌の診断には、野口分類が使われる。FDG 集積は、その他、病巣の大きさ、増殖能や細胞密度などの細胞特性にも左右され集積度が決まる。

FDG-PET で、肺癌の原発巣の診断においては、SUV (Standardized uptake value) を用いて良悪性の鑑別診断が通常行われている。一般には、1 以下が良性であり、4 以上が悪性といった目安で診断されることが多いが、例外も多い。従って、特に、SUV が 1 から 4 の範囲では、CT による形態診断を併用しての良悪性診断が重要となってくる。SUV を利用するにあたっては、いくつかの注意点がある。つまり、撮像機種による SUV の違いや病変サイズによる、特に 1 cm 以下の病変での SUV の過小評価などに注意が必要である。

肺結節の初期診断において、1 cm 以上の肺結節性病変の良悪性診断では、FDG-PET は感度 96%、特異度 74% と良好である。<sup>1</sup> FDG は、癌以外の良性疾患での偽陽性

Positron Emission Tomography (PET)

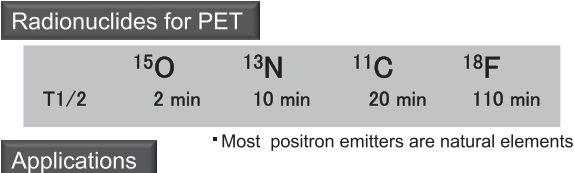


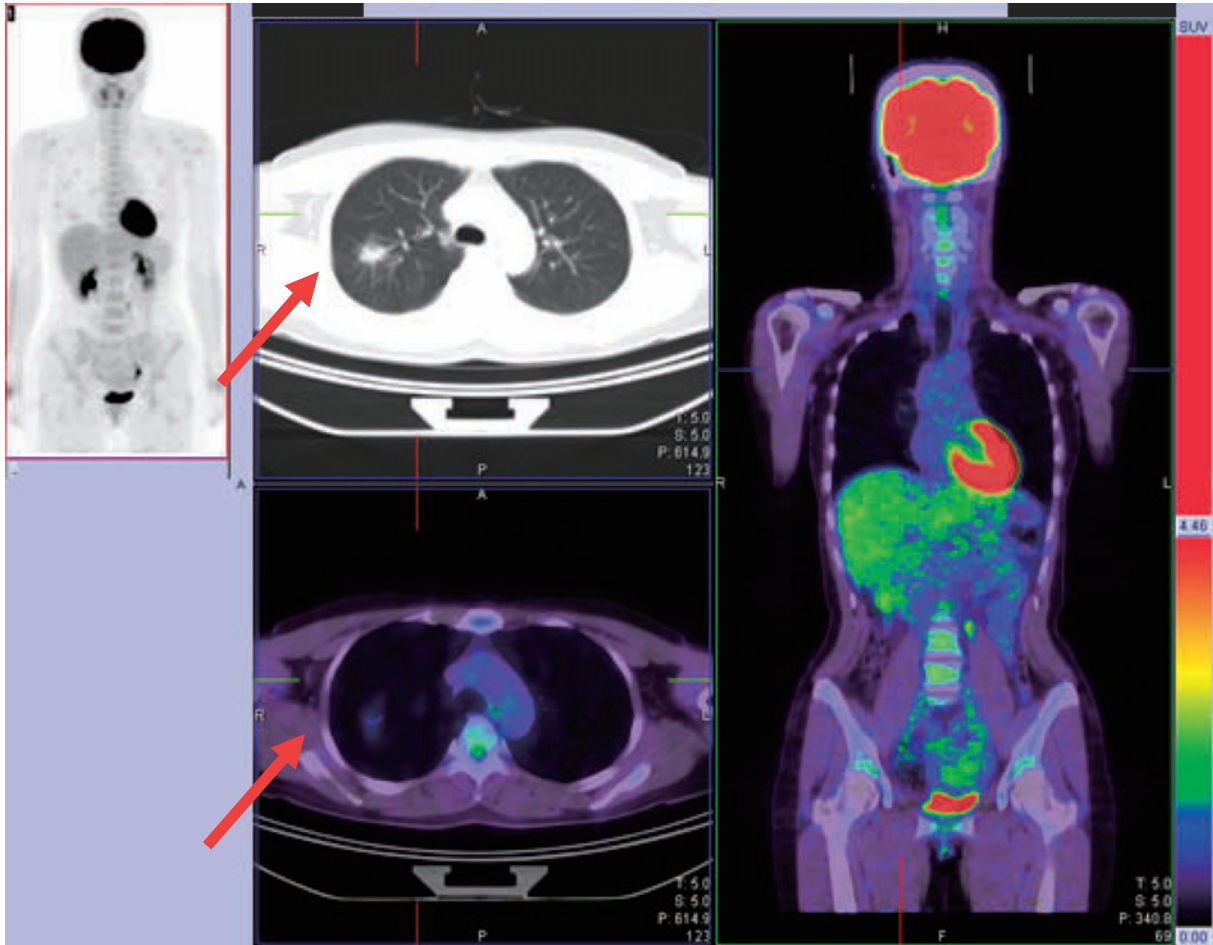
Figure 1. PET tracers are used in research and clinical medical settings. Short half-life radiopharmaceuticals are common.

Table 1. List of Tools in the Diagnosis of Lung Cancer

• Bronchoscopy
- Definitive diagnosis can be difficult in cases of unsuccessful biopsy
• CT-guided biopsy
- Complications such as pneumothorax can develop
• FDG-PET/CT
- Non-invasive and safe

Table 2. Factors Affecting FDG Accumulation in Lung Cancer

• FDG uptake in small cell lung cancer and SCC is higher than in adenocarcinoma. In the adenocarcinoma, poorly-differentiated type shows higher uptake.
• FDG uptake is affected by tumor size, histology, proliferative activity and cellular density and number of mucinous components.



**Figure 2.** A case of highly differentiated lung cancer. FDG uptake is limited in the tumor site (arrows).

集積も知られている。肺炎、肺結核、非定型抗酸菌症、サルコイドーシス、塵肺などの炎症性疾患で、偽陽性集積が見られる (Figure 3)。また、気管支鏡検査後は、肺胞洗浄により炎症が惹起されるため、偽陽性集積が見られることがあり、気管支鏡検査は、PET 検査の後に行うべきである。

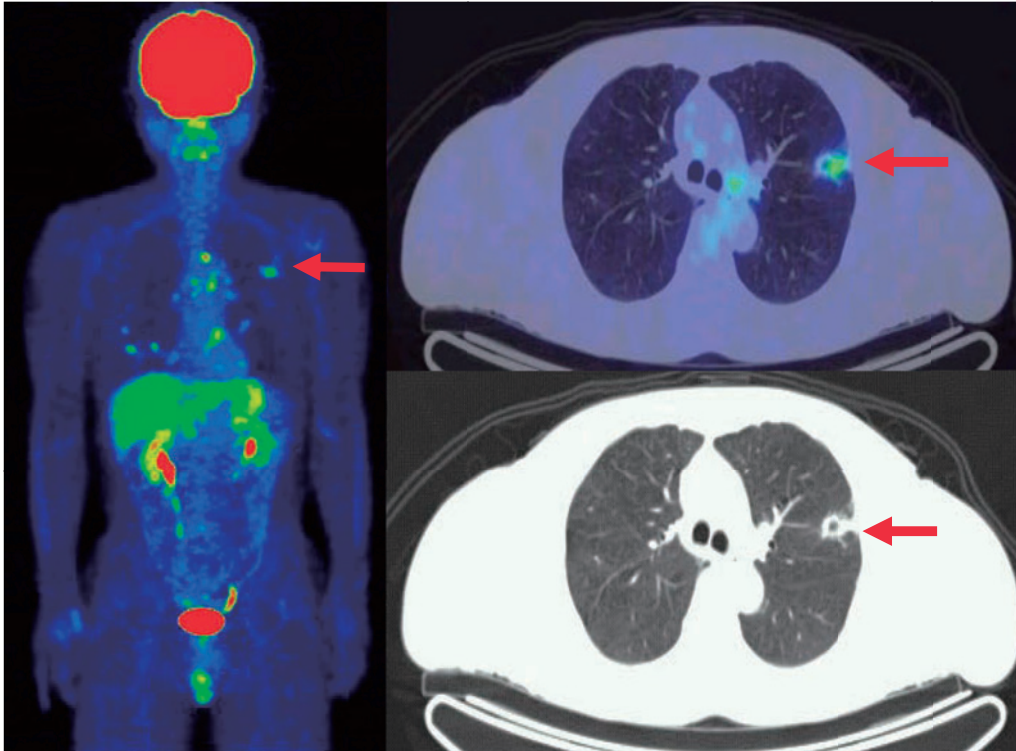
以上をまとめると、原発巣診断における、FDG-PET/CT 診断の利点は、肺野の FDG 集積は少ないため病変は高コントラストであること、悪性病変で集積が強く SUV により良悪性鑑別診断に有用であることなどである。欠点は、空間分解能が低く 1 cm 以下の病変は PET で検出困難である、炎症性病変で偽陽性、高分化腺癌などで偽陰性となるなどである。従って、肺癌の原発巣の診断は CT が主体であり、FDG 集積の強弱のみで良悪性を判別することは困難であり、CT 画像 (特に高分解能 CT) の所見との対比が常に重要である。

### PET による病期診断、再発診断

病期診断において FDG-PET の感度は概ね 85%、特異

度は概ね 90% と CT 単独と比べ高い (Table 3)。<sup>15</sup> しかし、検出できない N2 のリンパ節が見られるため、FDG-PET/CT で縦隔リンパ節転移陰性でも、組織診断による確認が必要である。また、逆に縦隔リンパ節への集積があり転移が疑われた場合でも、その約半数が偽陽性である。FDG-PET/CT による遠隔転移診断能は、CT などと比べて精度が高い。FDG-PET を加えることにより、予期せぬ転移が見つかり、治療方針変更となることもある。特に、小細胞癌での検討では、FDG-PET の追加により 29% の症例で病期と治療法が変更されるとされている。脳転移の検出は困難であり、造影 MRI が必要である。

現在は、FDG-PET は、ほとんどの場合、CT での吸収補正による方法を導入した FDG-PET/CT で行われるが、その有用性に関しては、現在肺癌の PET/CT 施行ガイドラインとしてまとめられている。病期診断と再発診断においてのみ、レベル 4、つまり有用な場合が多く、すでにエビデンスが得られているというレベルと評価されている。病期診断では、PET 単独では診断困難な病変でも転移の場所や形などの CT の情報を加えることにより



**Figure 3.** A 60-year old man with nontuberculous mycobacterial infection. A nodule with a small cavity shows low FDG uptake (max SUV = 2.49).

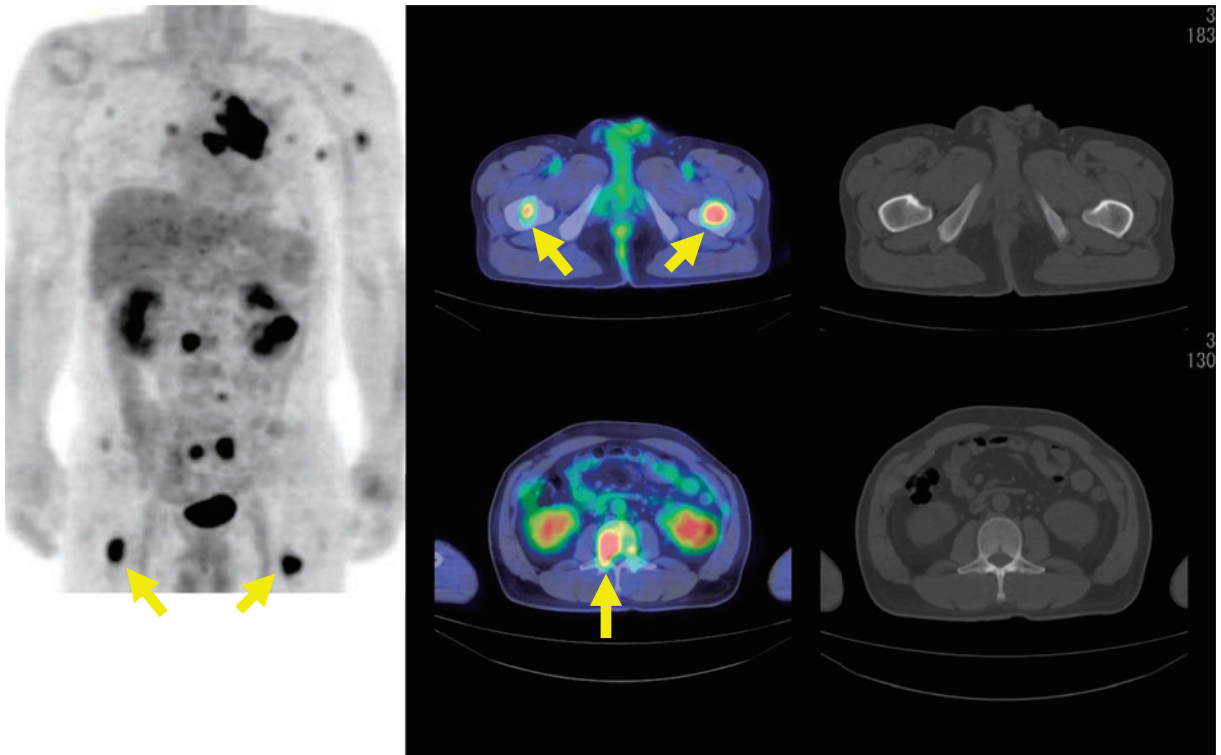
**Table 3.** The Diagnostic Capability of FDG-PET in the Staging of Non-small Cell Lung Cancer

N	Incidence	Final diagnosis	FDG-PET		CT		Reference
			Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	
32	50%	Pathology	100% (16/16)	100% (16/16)	81% (13/16)	56% (9/16)	1
76	32%	Pathology	83% (20/24)	94% (49/52)	63% (15/24)	73% (38/52)	2
68	41%	Pathology	93% (26/28)	95% (38/40)	75% (21/28)	63% (25/40)	3
102	31%	Pathology	91% (29/32)	86% (60/70)	75% (24/32)	66% (46/70)	4
50	28%	Pathology	71% (10/14)	94% (34/36)	71% (10/14)	78% (28/36)	5

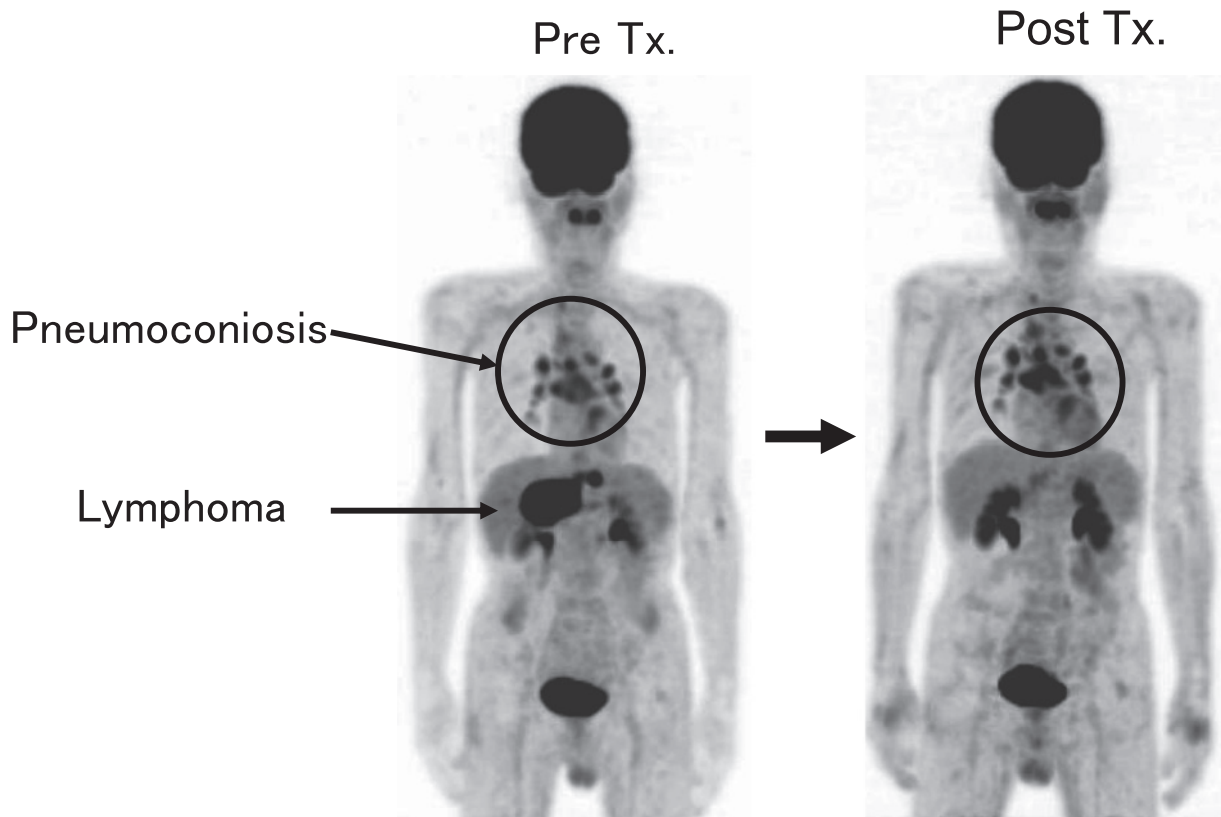
精度の高い診断が可能であることは、日常診療でしばしば経験する。再発診断に関しても同様に、CTの情報が加わるとより精度の高い診断が可能となることも知られている。

Figure 4は、肺小細胞癌の症例である。PET/CTでは、明瞭な大腿骨や腰椎への異常集積が見られるが、CTの骨条件では、目立った変化が見られない。小細胞肺癌では、骨シンチグラフィでも集積が弱く、偽陰性となることも多く、FDG-PET/CTでの骨転移診断は非常に有用な方法である。

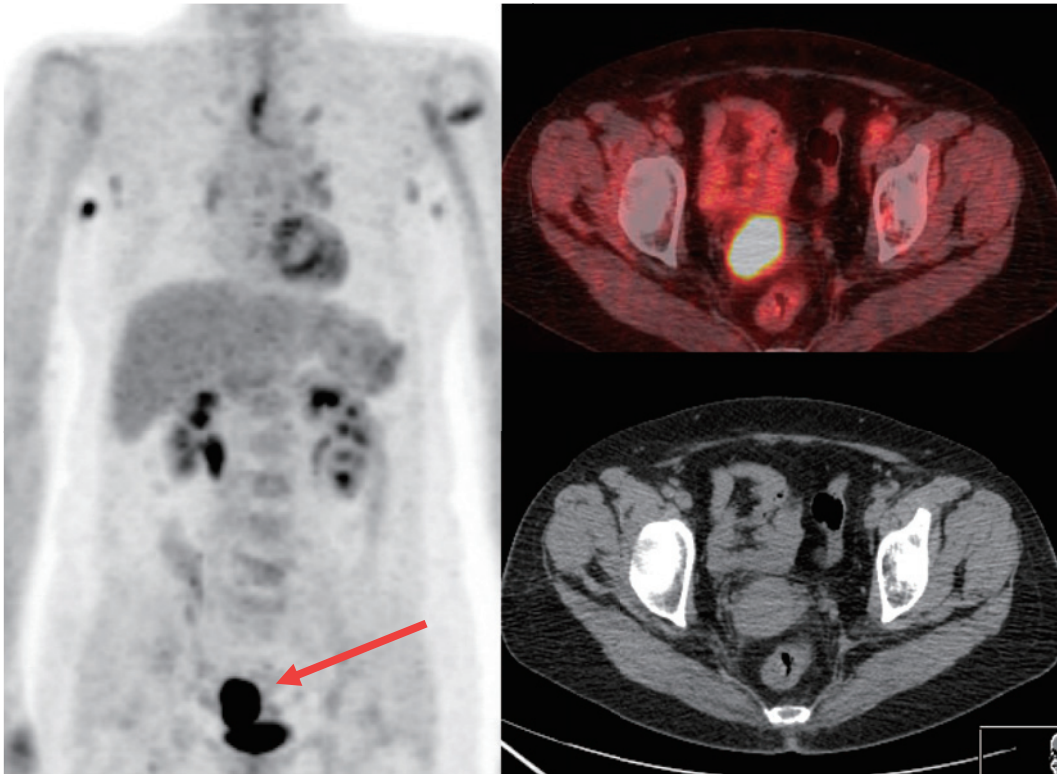
Hellwigら<sup>6</sup>の、非小細胞肺癌における、縦隔リンパ節診断における、FDG-PETの診断能は、Cut-off値をSUV=2.5とした場合ROC (Receiver operating characteristic) カーブ解析で診断能が最も良好で、転移と反応性リンパ節診断が良好となると報告されている。しかし、実際には、反応性リンパ節と転移リンパ節の鑑別診断は困難である。Figure 5は悪性リンパ腫の症例のFDG-PET診断である。肝臓病変のFDG集積は、著明に減少し治療効果があるが、縦隔リンパ節は集積が高いままであり、反応性リンパ節であることがわかる。この症



**Figure 4.** A case of small cell lung cancer. Prominent FDG uptake is seen in bilateral femoral heads and a CT image shows indistinct findings of bone destruction.



**Figure 5.** Non-specific FDG uptake in mediastinal lymph nodes which showed inflammation. No difference in uptake was observed after chemotherapy to malignant lymphoma.



**Figure 6.** A postoperative image of a case of lung cancer in the right upper lobe. Squamous-cell carcinoma-related antigen (SCC) was elevated and therefore, we performed FDG-PET/CT screening. Clear uptake was seen in the pelvis. The final diagnosis was uterine cervical cancer (double cancer).

例のように、かなり SUV が高い縦隔リンパ節への集積も、非特異的集積であることが日常診療上見かけられる。

治療後再発診断においては、FDG-PET は、非常に有用であり、特に、腫瘍マーカーが上昇しているが、再発部位の同定が困難な症例などにおいて、有用性が高い。Figure 6 は、右上葉肺癌にて術後の症例である。SCC の上昇が見られていて再発が疑われた。行った FDG-PET では、骨盤部に異常集積が見られ、PET/CT での精査では、子宮頸部に集積が見られ、子宮頸癌を併発した重複癌であることがわかった。

以上、まとめると、病期診断においては、FDG-PET は、N2 リンパ節診断に有用であるが、反応性リンパ節との鑑別に注意を要する。骨などの遠隔転移診断に特に有用であるが骨硬化性転移や骨髄に局限する転移は検出困難であり、骨シンチグラフィや CT・MRI が有用である。脳転移の診断には、造影 MRI (脳) を行う必要がある。

治療後再発診断では、腫瘍マーカー上昇など再発リスクの高い症例に PET を行うと有用である。また、治療後の反応性変化との鑑別にも役立つ。

### PET による肺癌治療効果判定

FDG-PET による治療効果判定は、悪性リンパ腫の効

果判定での応用が知られており、コンセンサスが得られている。癌細胞の治療による代謝変化 (Metabolic response) を正確に評価できるものであり、悪性リンパ腫など糖代謝の非常に亢進した病態では、その有用性が高い。肺癌を含めた、固形癌での治療効果判定には、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) が用いられる。つまり、CT での大きさの変化だけでは困難な Viability の評価が FDG-PET で可能となる。

局所進行癌では、化学療法や放射線治療に対する原発病巣の組織学的反応の評価に有用である。病期の進行した癌では、約 3 割の症例で最初の化学療法に抵抗性であり、早期の治療法変更が重要であり、その方面への FDG-PET/CT の応用も重要である。また、初期診断時の予後の予測においては、肺癌原発巣の SUV 値と予後との相関に関する研究も多い。

FDG-PET を用いた肺癌の病理学的な治療効果の判定にも FDG-PET/CT は有用であり、多くの検討がなされている。概ね、SUV 値が 2~3 前後を Cut-off 値として、肺癌の術後の切除組織での腫瘍の残存度との相関を評価したところ、最も良好に評価できている。<sup>7</sup>

近年、分子標的薬の開発が進み、目覚ましい治療効果が注目されているが、その副作用も問題となっている。こ

のため、治療効果や副作用の予測が重要である。PETでは、非侵襲的に、集積の有無により評価が可能である。ゲフィチニブ(イレッサ®)は、EGFR(Epidermal growth factor receptor)のチロシンキナーゼの阻害薬であり、進行非小細胞肺癌の治療に使われているが、重篤な副作用として間質性肺炎も知られている。ゲフィチニブが有効な症例では、すでに治療2日後にFDG集積は低下しているという報告もあり、<sup>8</sup> FDG-PETをうまく利用し、早期治療効果判定が行えれば、より効果が期待できる症例を選択し無益な治療を避けることができ、患者へのメリットは大きい。

以上、まとめると、肺癌の治療効果判定におけるFDG-PETは、SUVを用いた早期治療効果判定により悪性腫瘍の治療方針に関わる情報を提供できる。実際の臨床応用のためには、撮像法やSUV測定の標準化などを多施設で検討し、エビデンスの積み重ねが必要である。

### おわりに

肺癌の診断において、FDG-PET/CTは標準的な診断法としての地位を確立した。その初期診断、病期診断、再発診断においての有用性はあきらかである。一方、FDGは、非特異的集積が問題であり、CTやMRIなど他の画像診断との併用が重要であり、新しいPET診断薬との併用も、今後ますます重要となってくる。早期に治療効果を判定し無用な副作用を避けることにより、患者のQOL向上も、ますます重要性を増すことと思われる。このような分野で、PET診断が今後利用される機会が増えると予測される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

### REFERENCES

1. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:914-924.
2. Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:417-421.
3. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, 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.
4. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000;343:254-261.
5. Weng E, Tran L, Rege S, Safa A, Sadeghi A, Juillard G, et al. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2000;23:47-52.
6. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Groeschel A, Sybrecht GW, Schaefers HJ, et al. 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense? *J Nucl Med*. 2007;48:1761-1766.
7. de Geus-Oei LF, van der Heijden HF, Corstens FH, Oyen WJ. Predictive and prognostic value of FDG-PET in nonsmall-cell lung cancer: a systematic review. *Cancer*. 2007;110:1654-1664.
8. 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.