

労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業
分野名「粉じん等による呼吸器疾患」

新たな画像診断法

じん肺におけるFDG、MET-PETの研究



平成20年4月1日

独立行政法人 **労働者健康福祉機構**
じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究班

【発刊にあたって】

じん肺症の臨床では、もともと存在する大小さまざまな陰影を背景として新たに出現した肺がん陰影を可及的早期に同定することは予後の決定因子として極めて重要な意味を持つ。一方、機器診断によるがんの診断技術は目覚ましい進歩をとげつつあり、なかでもPETの実用化は革命的といわれ、あたかも万能であるかのように捉えられがちである。また、じん肺症における肺野の陰影がトレーサーであるFDGで陽性を示すとの報告はかねてから散見されていたが、本症の幅広い病形に対応したPET標準画像が体系的に示された成書は未だ存在していない。

じん肺患者の喀痰細胞診で陽性と診断された場合、数ある種々の陰影のなかでのがん陰影の特定には独特の困難さがあり、じん肺診療においてもPETへの期待は大きい。しかし今日まで、じん肺合併肺がんの診断上、PETは必ずしも絶対とはいいきれないとの不安も付きまとい、本症におけるPET診断の有用性について系統的な臨床研究が待たれてきた。

PETは当初、メチオニン（MET）をトレーサーとして脳腫瘍や肺がんで検討されたことがあったが、現在ではFDGを用いる方法が主流になっている。今回は、症例ごとにMETとFDGとを一对のトレーサーとしてじん肺合併肺がん診断におけるPETの有用性を再検討し、夫々単独での診断学的意義に加え、両者の組み合わせによる新しいアプローチについても検討できたことは大きな収穫であった。

当労働者健康福祉機構では平成16年度から「じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究・開発・普及」をテーマとしてプロジェクト研究を推進しており、先般、その基礎的段階の成果として“画像で診る今日の職業別じん肺症例選集”を発刊できたが、今回はそれに引き続き、このPET研究と平行して姉妹編ともいふべき“経時サブトラクション法”についても同時に冊子として取りまとめることが出来た。

平成15年の法改正に伴い、じん肺患者に発症した肺がんはじん肺の重症度にかかわらず労災扱いになったこともあり、その診断学に対する注目度は大きく変化したところである。本研究班の一連の成果が関係各位にひろく活用されることを期待する。

平成20（2008）年4月

前「じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究・開発・普及」研究総括責任者
北海道中央労災病院 名誉院長 加地 浩

【 目次 】

発刊にあたって	1
研究者一覧	3
I. PETとは	5
II. じん肺におけるFDG、MET-PET	11
III. じん肺合併肺がんの検出におけるFDG-PET後期像の検討	23

「粉じん等による呼吸器疾患」研究者一覧

主任研究者：独立行政法人労働者健康福祉機構 北海道中央労災病院 院長 職業性呼吸器疾患研究センター長	木 村 清 延
分担研究者：独立行政法人労働者健康福祉機構 旭労災病院 副院長	宇佐美 郁 治
独立行政法人労働者健康福祉機構 神戸労災病院 副院長	大 西 一 男
独立行政法人労働者健康福祉機構 岡山労災病院 副院長	岸 本 卓 巳
独立行政法人労働者健康福祉機構 北海道中央労災病院 副院長	中 野 郁 夫
独立行政法人労働者健康福祉機構 富山労災病院 アスベスト疾患センター長	水 橋 啓 一
共同研究者：独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 院長	坂 谷 光 則
独立行政法人労働安全衛生総合研究所 健康障害予防研究グループ部長	森 永 謙 二
元独立行政法人労働者健康福祉機構 珪肺労災病院 内科部長	斎 藤 芳 晃
独立行政法人労働者健康福祉機構 岡山労災病院 呼吸器科部長	玄 馬 顕 一
独立行政法人労働者健康福祉機構 旭労災病院 呼吸器科部長	加 藤 高 志
独立行政法人労働者健康福祉機構 関東労災病院 放射線科技師長	高 城 政 久
独立行政法人労働者健康福祉機構 北海道中央労災病院 病理科部長	岡 本 賢 三
北海道中央労災病院 第三内科部長	大 塚 義 紀
北海道中央労災病院 放射線科部長	五十嵐 毅
北海道中央労災病院 診療放射線技師	本 田 広 樹
森川内科クリニック 院長	森 川 清 志
北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座呼吸器内科学分野 教授	西 村 正 治
癌診断治療学講座腫瘍内科学分野 教授	秋 田 弘 俊
病態情報学講座核医学分野 教授	玉 木 長 良
方波見医院 院長	方波見 基 雄
総括研究ディレクター：独立行政法人労働者健康福祉機構	関 原 久 彦
研究アドバイザー：北里大学医学部附属北里臨床研究センター 副センター長	佐 藤 敏 彦

I. PETとは

1. はじめに

近年PET検診の普及により、PETという言葉は一般に知られるようになった。肺がんへの有用性は非常に高く、検診のみならず腫瘍治療医にとって治療に欠かせない画像診断法としての認識が定着したが、じん肺のような慢性炎症が基礎疾患としてある場合その評価はしばしば困難となる。今回、北海道中央労災病院と北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座核医学分野との共同研究で、じん肺患者の肺がん診断を目的としたPETに関する研究を行った。PETの検査方法および腫瘍検出薬剤、そして本研究の意義について述べる。

2. PETとは

PET (positron emission computed tomography：陽電子放出断層撮像法) とは、様々な標識薬剤を投与して生体内の代謝を反映した画像を得ることができる機能画像診断法の一つである。PETの特徴として

- 1) 解像力が比較的高いため、小病変の検出が可能であること
- 2) 感度が高いため、微量の薬剤で映像化でき安全であり、全身検索が短時間で可能であること
- 3) 定量性が優れているため、臓器の機能の定量評価が可能で、治療効果判定に用いることができること
- 4) 種々の標識薬剤を利用できるため、生理的、生化学的情報の映像化ができること

という優れた特性が挙げられる。FDG-PET検査は腫瘍のエネルギー代謝を評価し全身の検索ができるため腫瘍の評価に非常に有用であり、鑑別診断、病期分類（治療方針の決定）、治療効果判定（形態診断法より鋭敏）、再発の早期診断、原因不明がんの主病巣に対する検出の面で、他の画像診断ではわからない情報を得ることができる。

腫瘍における薬剤集積程度の評価には、患者の体重当たりのFDG投与量に対する腫瘍組織放射能比 (SUV：standardized uptake value) という半定量的指標が用いられる。これは以下の式で表される。

$$SUV = \frac{\text{組織放射能カウント (cpm)} \times \text{組織重量 (g)}}{\text{投与放射能カウント (cpm)} \times \text{体重 (g)}}$$

視覚的に強い、弱いという集積程度を基準化するため用いる指標であり、腫瘍の良悪の判定や治療効果の判定に用いられる。関心領域内のSUVの最大値と平均値のどちらを利用して評価するか議論のあるところではあるが、北大病院ではSUVの最大値：SUVmaxを用いている。

3. 腫瘍検出薬剤FDGと新しい腫瘍診断用PET製剤

1) ^{18}F -FDG (フルオロデオキシグルコース)

腫瘍PETに使用される代表的な腫瘍診断用PET薬剤は、2002年に保険適応となった ^{18}F -FDGである。FDGはブドウ糖の類似体であり、悪性腫瘍では増殖のエネルギー源となる糖代謝が活発なため集積が亢進する事を利用している。薬剤投与後1時間で撮像する（正常画像：図1）。



図1 FDG-PET MIP画像

グルコーストランスポーター（glut-1）等の働きにより腫瘍細胞に取り込まれるが、その後ブドウ糖のように解糖系へ代謝されず細胞内に留まっている状態を画像化する。FDG集積に影響する要因として、組織型や分化度による細胞自体の取り込み程度の違い、腫瘍のサイズ（1 cm以下の検出はやや難）、細胞密度（線維化や粘液・含気があると修飾される）、壊死や出血の存在で修飾されるといった点が挙げられる。肺がんに関してFDG-PETは治療前の病巣の広がり、リンパ節転移、遠隔転移の評価いずれにも非常に有用であり、近年では放射線治療時に腫瘍の範囲を正確に把握して照射する目的で、プランニングにPET画像が利用されるようになってきている。N因子に関しては、CTのみよりもFDG-PETを付加することによりステージングが上方修正されることがしばしば認められる（図2）。またCTで指摘されていない転移巣がFDG-PETで明瞭に検出されることも臨床的に少なくなく、病期診断にFDG-PETは欠かせない。

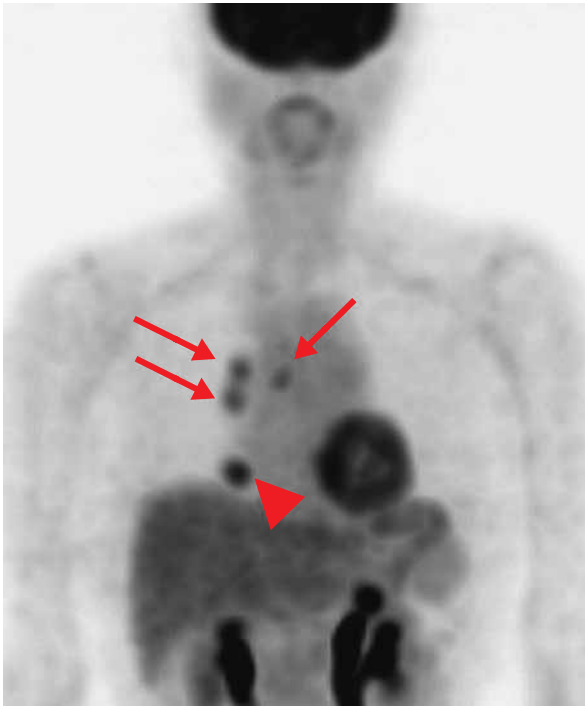


図 2 (a)

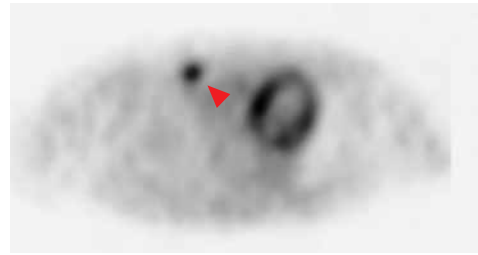


図 2 (b)

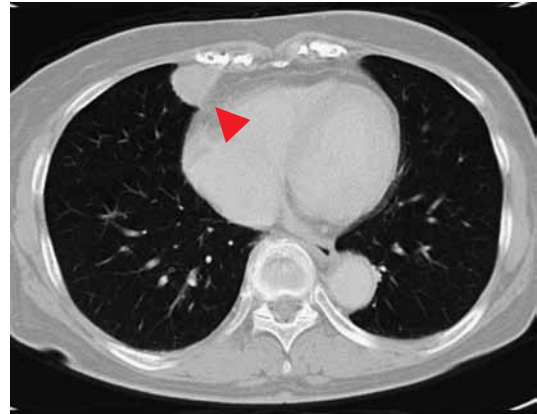


図 2 (c)

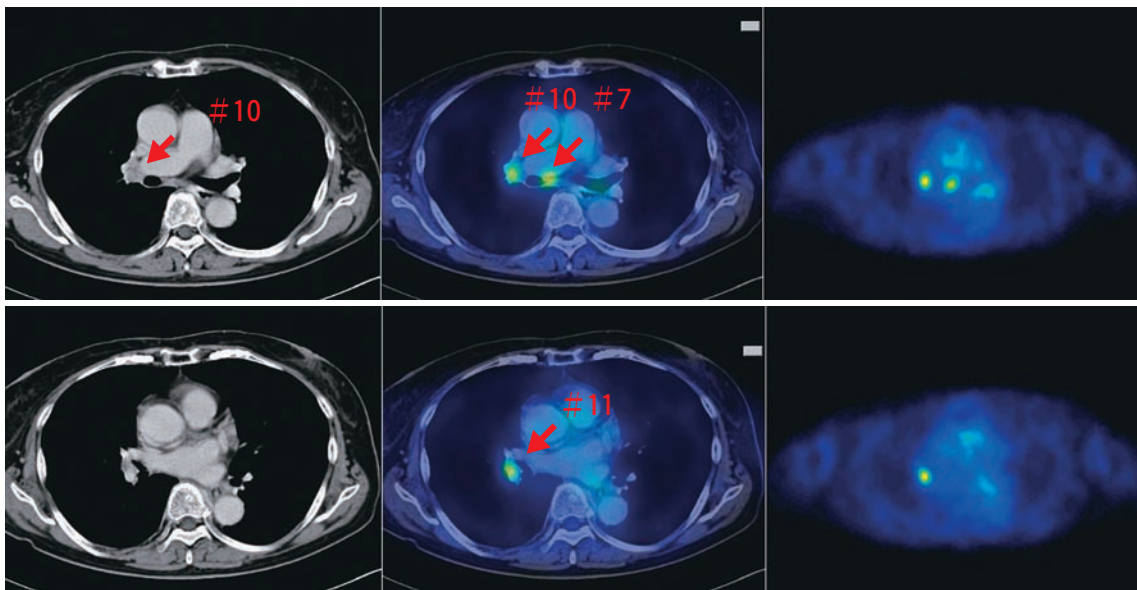


図 2 (d)

図 2 肺がん(右S5腺癌:矢頭)+縦隔肺門リンパ節転移(矢印)

(a) FDG-PET MIP像

(b) FDG-PET 横断像

(c) 胸部CT肺野条件

(d) 胸部CT縦隔条件(左) fusion(中央) FDG-PET 横断像(右)

術前病期診断はCTで同側#10リンパ節転移、T2N1M0(stageⅡB)であったが、FDG-PETにより#10に加え#11、#7リンパ節転移が示唆されN2(stageⅢA)とstagingが上がった。

しかしFDG-PETは万能ではなく、白血球や肉芽腫性病変において集積が強く偽陽性となることが知られている（図3）。じん肺結節はマクロファージや線維芽細胞主体の肉芽腫性変化で構成されている為FDGの強い取り込みを示し、じん肺患者ではじん肺結節や反応性リンパ節への集積が、合併して発生してきた肺がんの診断やリンパ節転移の評価の妨げとなる。

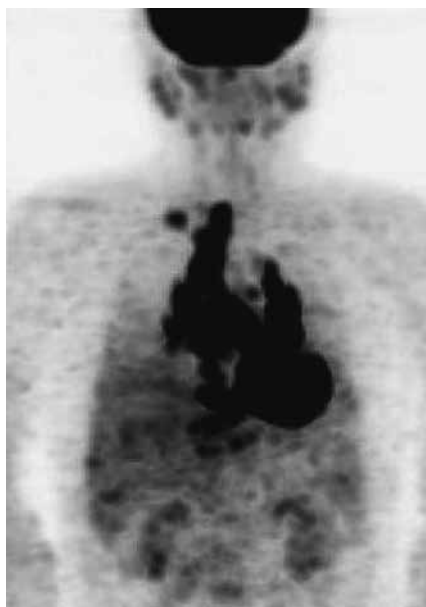


図3 サルコイドーシス FDG-PET MIP像
両側肺門、縦隔（特に右側）、右鎖骨窩の腫大
リンパ節に非常に強いFDG集積が認められる。



図4 MET-PET MIP画像

肺がんと炎症性変化を区別する方法の一つとして（2～3時間での）後期像を追加する撮像法が検討されている。肺がんと炎症では集積のピークに違いがあり肺がんの場合は集積のピークは通常の撮像の1時間よりずっと遅いため、後期像でのSUVは増加し、炎症性変化は低下する傾向にある可能性があるからである。しかし、結核といった肉芽腫性病変や器質化肺炎などでは、後期像でも集積が増加し必ずしも鑑別が可能ではない症例も報告されている。本研究ではじん肺結節に対して検証を行った結果、（じん肺合併肺がんの検出におけるFDG-PET後期像の検討の項参照）後期像においてじん肺結節も腫瘍と同程度にSUVの増加を認め、腫瘍とじん肺結節の鑑別は困難であった。

2) 新しい腫瘍診断用PET製剤

FDGによる糖代謝以外に、様々な機序を対象とした腫瘍診断薬剤が研究されている。現在日本国内において研究目的で臨床使用されているものに、腫瘍細胞の代謝機能亢進を利用したアミノ酸代謝イメージング剤、核酸代謝イメージング剤、膜脂質代謝イメージング剤、腫瘍組織の病態変化を利用した低酸素イメージング剤、アポトーシスイメージング剤、高発現レセプターイメージング剤がある。

アミノ酸代謝イメージング剤である¹¹C-メチオニン (MET) は、アミノ酸輸送機構やtransmethylation pathwayの増加により腫瘍細胞では強い集積を示す。薬剤投与後15分から20分で撮像する (正常画像: 図4)。肺がんにおけるMETの集積は通常FDGの集積より弱いことはすでに報告されている。しかし動物モデルを用いた基礎実験において、METの腫瘍内分布はFDGと比較してより腫瘍細胞に特異的であり、肉芽組織やマクロファージへのMETの集積程度はFDGより低く、METの腫瘍への集積はがん細胞により優位である。北大の我々のグループの趙らは、METの肉芽への集積が腫瘍への集積と比較し有意に低い事を報告している。

(鐘ヶ江香久子、玉木長良: 北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座 核医学分野)

Ⅱ. じん肺におけるFDG、MET－PET

1. はじめに

じん肺患者において胸部X線写真上に異常影が発見された場合、特に肺がんとじん肺による結節状陰影を呈する病変（以下じん肺結節）との鑑別が問題になる。一般に肺がんの診断には喀痰細胞診や気管支鏡検査が行われるが、それらの検査でも診断が困難な場合、最近ではpositron emission tomography（以下PET）検査が行われる機会も増加している。現在PETは悪性腫瘍の診断に広く利用されているが、悪性腫瘍ばかりでなく炎症や肉芽腫性疾患などでも異常集積が見られることが知られている。じん肺についても、これまで肺野の結節影に強い集積がみられることが報告されており、従ってじん肺に合併した肺がんの鑑別診断におけるPETの有用性については疑問視されていたが、これまでじん肺におけるPETの診断的有用性について詳細に検討した報告はない。

またFDG集積が偽陽性を示す慢性の肉芽腫性変化であるじん肺結節と肺がんの鑑別をする上で、適切な診断方法や薬剤を決定することは、CTで微細な変化の捕らえにくいじん肺患者に生じた肺がんを早期に診断する上で大きな意義を持つ。¹¹C-メチオニンを用いたMET-PETの臨床的有用性についてFDG-PETと比較検討すること、FDG-PETでの評価基準を検討すること、FDG-PETの後期像の有用性についての検討により得られた知見は、今後のじん肺患者の臨床診断の重要な情報となる。

2. 研究目的

じん肺に合併する肺がんとじん肺結節との鑑別に関して、FDGおよびMET-PETの有用性についての比較検討と、FDG-PET後期像の有用性について検討した。

3. 研究対象および方法

検査対象は、北海道中央労災病院に通院または入院中のじん肺患者51例であり、年齢は61歳～82歳、平均72歳であった。職歴は炭坑夫が48例、金属鉱山1例、ずい道工事1例、コンクリート工事1例であった。粉じん作業従事期間は5年8ヶ月から52年、平均30年であった。対象の内訳はコントロール群として他に呼吸器疾患の合併症を持たないじん肺患者が21例、肺がん合併群が9例、胸部異常影群が21例であった。胸部異常影群は胸部異常影の精査のため入院した症例で、気管支鏡検査等で悪性所見が得られずその後の臨床経過からも肺がんが否定された症例である。その内訳はじん肺による結節影と診断されたものが15例、炎症性変化が5例、間質性肺炎が1例であった。

PET検査は北海道大学医学部付属病院にて、¹⁸F 標識ブドウ糖（以下FDG）及び¹¹C 標識メチオニン（以下MET）の2種類のトレーサーを用いたPET検査を実施した。最初にMET静注15～20分後にMET-PETの撮像を行った。さらにその1時間後にFDGを静注し、その40～60分後にFDG-PETの撮像を実施した¹⁾。このうち23症例については、さらにその1時間後に後期像の撮像も行い、早期像と比較することで肺がんとじん肺結節との鑑別が可能かどうか検討した。検査成績の分析のために肺がん、胸部異常影及びじん肺結節については、それぞれ胸部CTから陰影の直径を測定した。陰影の形状が縦に細長いものは胸部X線写真上の長径を用いた。またそれぞれのPET画像から最大standardized uptake value（以下SUVmax）を測定した。じん肺結節は、対照群および胸部異常影群で以前から陰影の変化がなくじん肺結節と考えられるもの73結節を選んで検査対象とした。同一症例に複数の結節が見られる場合は、その全てを検査対象に含めたが、肺がん合併例については、転移の可能性も考えじん肺の大陰影と思われるものも、じん肺結節の対象から除外した。

4. 成績

じん肺X P分類1型から3型では、FDGおよびMET-PET共に肺野への異常集積は見られず、じん肺の小陰影にはPETでは異常集積が見られないことがわかった。

また4型の症例では、FDGおよびMET-PETともに全例で大陰影に一致して強い集積を認め、また縦隔および肺門リンパ節への集積も見られた(図1)。これらの大陰影への集積はFDGに比べMETで弱い傾向が見られた。

次にじん肺結節の大きさとSUVmaxの関係を検討した。縦軸にSUVmax、横軸に結節径をとると、FDG-PETでは両者間に $y = 0.63X + 1.86$ 、 $r = 0.67$ 、 $p < 0.01$ でじん肺結節の直径とSUVmaxの間には正の相関を認めた。またMET-PETでは、 $y = 0.15X + 1.50$ 、 $r = 0.36$ 、 $p < 0.01$ で同様に正の相関を認めた(図2)。

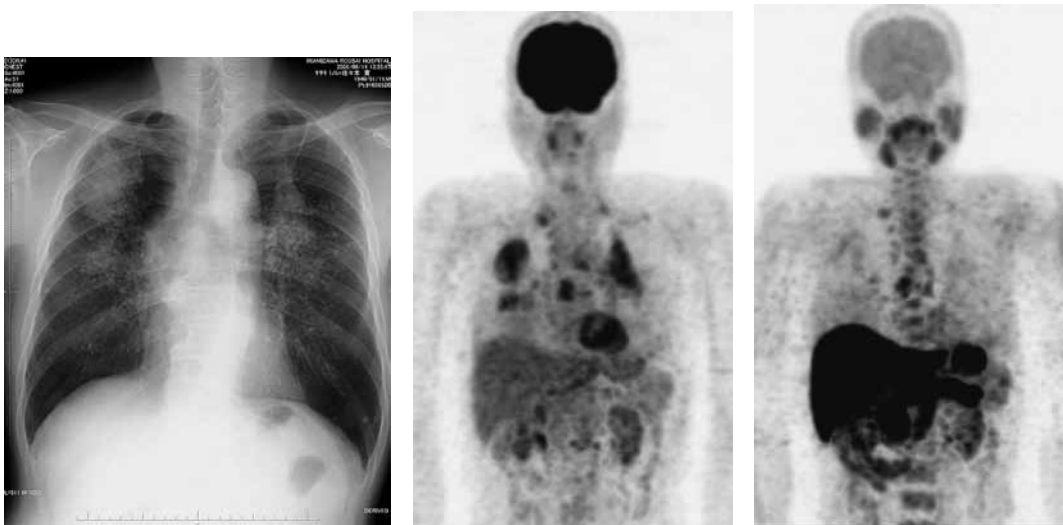


図1 じん肺(4C型)の胸部X線写真(左)、FDG-PET画像(中)、MET-PET画像(右)

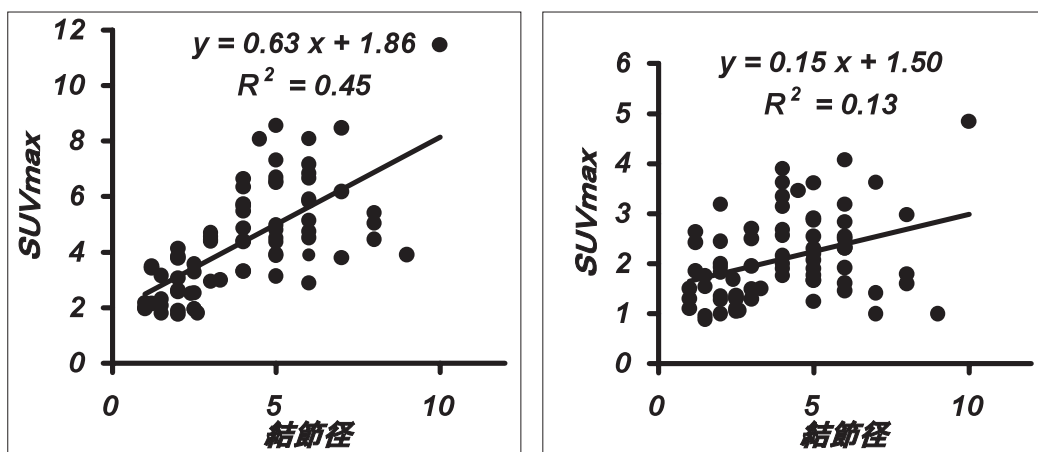


図2 じん肺結節のSUVmaxと結節径(左:FDG-PET、右:MET-PET)

さらにFDG-PET所見を検討すると、結節径が5cmを超えるとSUVmaxの増加は頭打ちとなり、また直径5~8cmのじん肺結節のSUVmaxに大きな幅があることがわかった。この原因を検討するために、この直径が5~8cmのじん肺結節を有するじん肺症例の粉じん作業開始時期とSUVmaxとの関係をみると、作業開始時期からPET検査までの期間が短い例ほどSUVmaxは高値を示す傾向が見られた

(図3)。

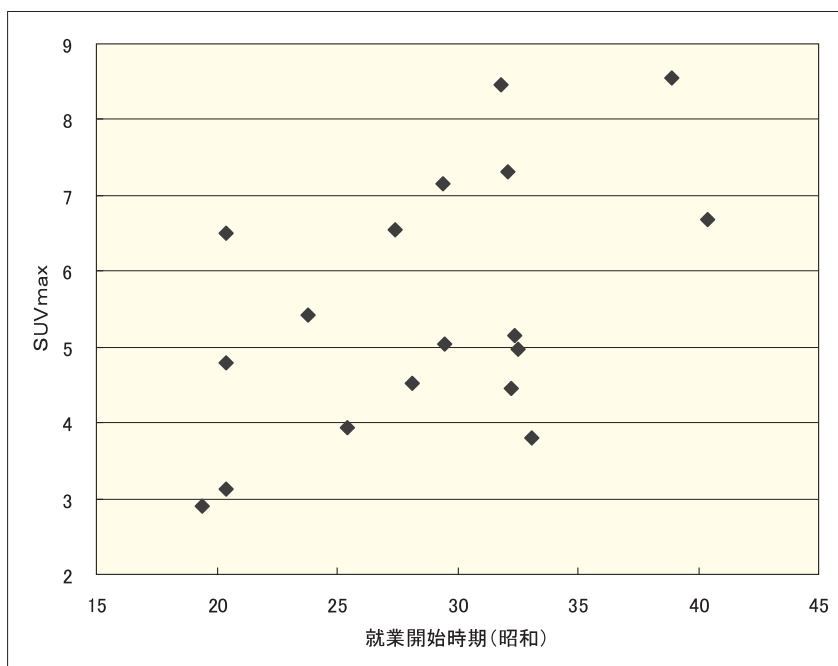


図3 直径5～8cmのじん肺結節のSUVmaxと就業開始時期

次に胸部異常影群の21症例のPET所見を検討すると、FDGおよびMET-PETのいずれも胸部異常影のSUVmaxはじん肺結節と差が見られなかった(図4)。

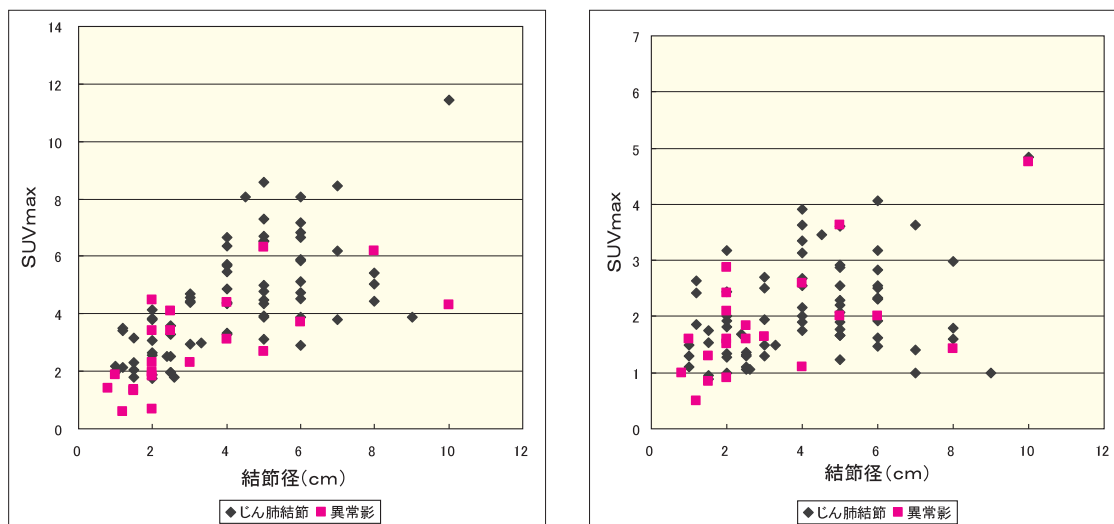


図4 胸部異常影とじん肺結節のSUVmax (左FDG-PET、右MET-PET)

次に肺がん合併群9例について検討した。病理組織診断は扁平上皮癌4例、腺癌3例、小細胞癌1例、大細胞癌1例であった。診断方法は、手術による病理組織診断が4例、気管支鏡による擦過細胞診が3例、経皮肺生検が1例、喀痰細胞診が1例であった。この肺がん合併例と対照のじん肺結節を比較すると、FDG-PETでは肺がんのSUVmaxはじん肺結節に比べ高値を示す傾向が見られた(図5)。しかし、腫瘍径が1.5cm以下の2例ではSUVmax値は低値で、じん肺結節と差が見られなかった。

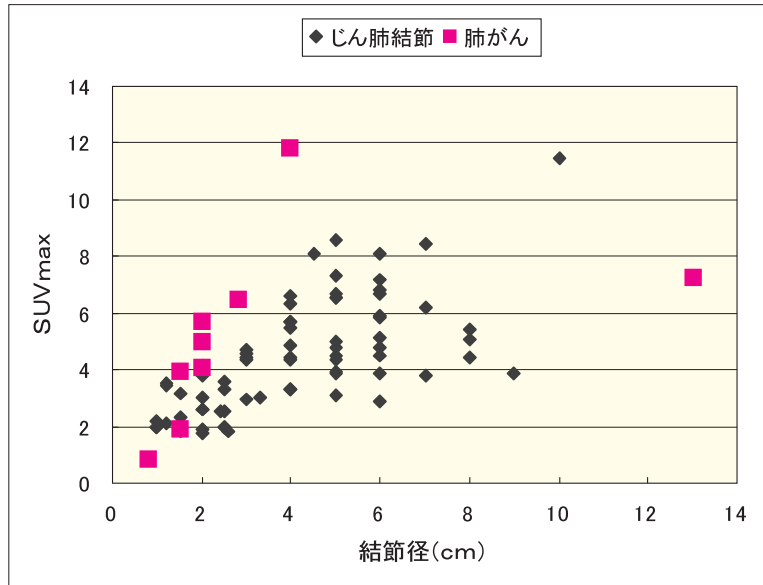


図5 肺がんとじん肺結節のSUVmax (FDG-PET)

一方MET-PETでは、肺がんのSUVmaxは腫瘍径の大きい2症例で高値を示したが他の7例ではじん肺結節と差が見られなかった (図6)。

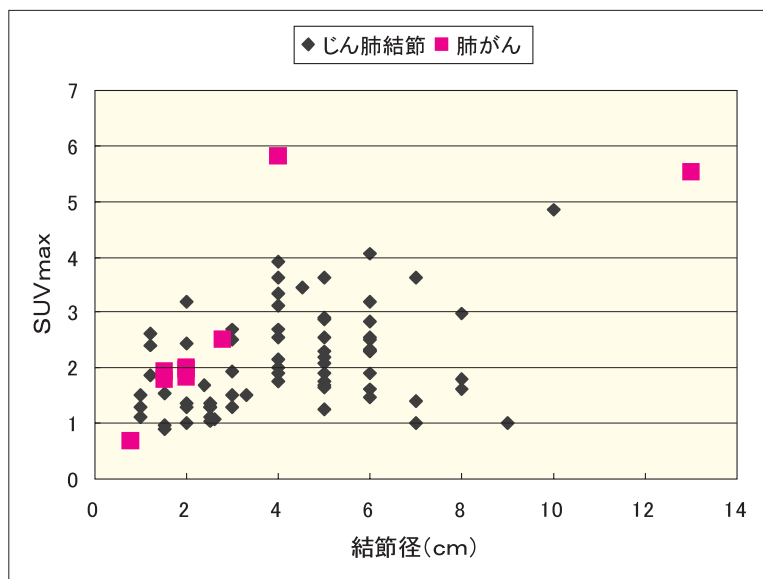


図6 肺がんとじん肺結節のSUVmax (MET-PET)

結節の直径ごとにじん肺結節と肺がんのSUVmaxを比較すると、まずFDG-PETでは結節径が2 cm未満のじん肺結節と肺がんのSUVmax (平均±SD) はそれぞれ 2.45 ± 0.64 、 2.23 ± 1.59 で差が見られなかったが、結節径が2 cm以上3 cm未満では 2.75 ± 0.81 、 5.29 ± 1.03 で有意差 ($p < 0.01$) が見られた。また結節径3 cm以上ではじん肺結節と肺がんのSUVmax (平均±SD) はそれぞれ 5.37 ± 1.74 、 9.53 ± 3.21 で有意差 ($p < 0.05$) が見られた (図7)。

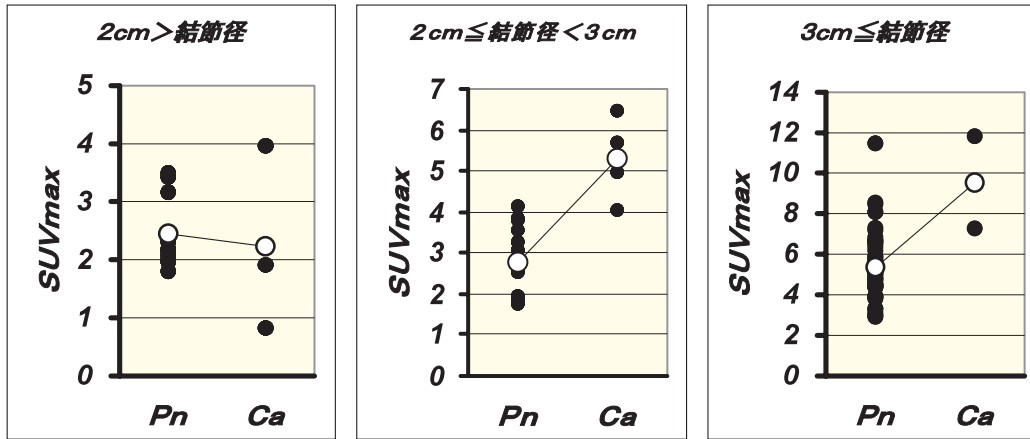


図7 じん肺結節 (Pn) と肺がん (Ca) のSUVmaxの比較 (FDG-PET)

またMET-PETでは結節径が2 cm未満のじん肺結節と肺がんのSUVmax (平均±SD) はそれぞれ 1.60 ± 0.59 、 1.48 ± 0.68 で差が見られなかったが、結節径が2 cm以上3 cm未満では 1.59 ± 0.61 、 2.08 ± 0.29 で有意差 ($p < 0.05$) が見られたが、両者間の鑑別は困難であった。また結節径3 cm以上ではじん肺結節と肺がんのSUVmax (平均±SD) はそれぞれ 2.37 ± 0.86 、 5.67 ± 0.20 で有意差 ($p < 0.01$) が見られた (図8)。

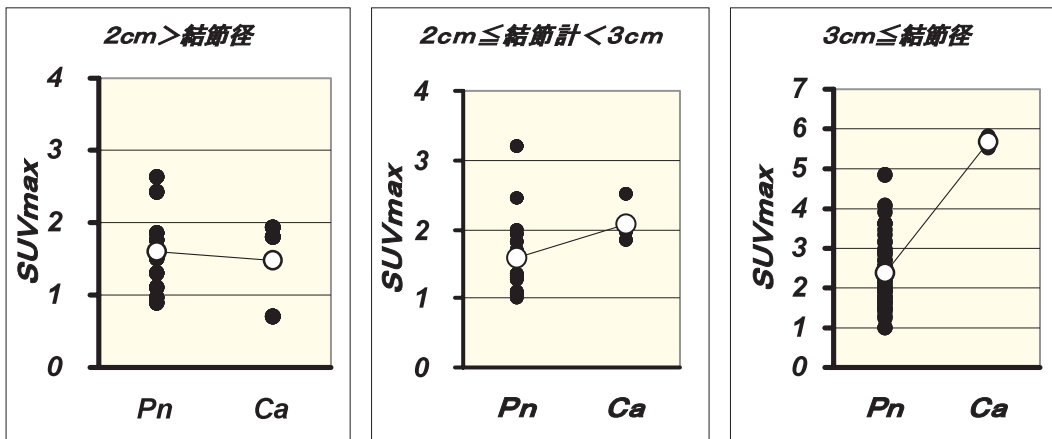


図8 じん肺結節 (Pn) と肺がん (Ca) のSUVmaxの比較 (MET-PET)

これらの成績から、FDG-PETでは2 cm以上の結節で肺がんとじん肺結節との鑑別は可能であるが、MET-PETでは3 cm以上の比較的大きな結節で肺がんとじん肺結節との鑑別が可能と考えられた。

以上の検討をふまえて、今回我々は結節影の直径を考慮したじん肺結節と肺がんとの鑑別のための新たな診断基準を作成した。FDG-PETでは結節の直径を3段階に分けて基準値を作った。またMET-PETについては、結節径の大きさにかかわらずSUVmaxが5以上で肺がんを強く疑う診断基準とした (表1)。

FDG-PET診断基準		MET-PET診断基準
結節径	SUVmax	SUVmax 5.0
3 cm未満	4.0	
3 cm以上	6.0	
4 cm以上	9.0	

表1 FDG、MET-PETによるじん肺結節と肺がんとの鑑別のための診断基準

症例	年齢	X P分類	組織型	直径	SUVmax		PET診断	
					FDG	MET	FDG	MET
1	68	1型	腺癌	0.8	0.8	0.7	(-)	(-)
2	71	4C型	扁平上皮癌	1.5	1.9	1.8	(-)	(-)
3	79	1型	腺癌	1.5	4.0	1.9	(+)	(-)
4	77	4C型	腺癌	2.0	4.1	2.0	(+)	(-)
5	76	4C型	扁平上皮癌	2.0	5.7	2.0	(+)	(-)
6	79	4C型	扁平上皮癌	2.0	5.0	1.8	(+)	(-)
7	61	1型	扁平上皮癌	2.8	6.5	2.5	(+)	(-)
8	82	4A型	小細胞癌	4.0	11.8	5.8	(+)	(+)
9	69	4C型	大細胞癌	13.0	7.3	5.5	(-)	(+)

表2 じん肺合併肺がん症例とPET診断結果

しかし今回作成した診断基準では、肺がん例9例のうち2例でPETは陰性であった(表2)。この2例は腫瘍径が1.5cm以下の小さな肺がんの症例で、そのうちの1例は高分化型腺がんであった。また直径が13cmの大細胞がんの1例は、FDG-PETの診断基準から判断すると陰性であったがMET-PETでは陽性と診断された。これらの診断基準のうち、FDG-PET単独の診断基準を用いると感度67% (6/9) 特異度96% (90/94) であり、FDG及びMET-PET両方の診断基準を用いると感度は78% (7/9)、特異度は96% (90/94) であった。

5. 症例提示

【症例1】77歳 職歴：炭坑夫26年8ヶ月。当院の初診は昭和52年6月14日。昭和62年10月21日にじん肺管理4 (PR4B、F++) に認定された。その後当院じん肺外来に通院中であったが、平成17年12月の喀痰細胞診でClass V、腺癌と診断された。平成18年3月28日精査のため入院し、PET検査を行った。胸部X線写真では両側上肺野に大陰影を認め (PR4C)、さらに右中肺野に2つの結節状陰影を認めた (図9)。



図9 症例1 胸部X線写真と胸部CT画像

PET所見：両上肺野の2つの大陰影は直径がそれぞれ8cm、6cmであるのに対し、FDGのSUVmaxは5.3、5.8、METのSUVmaxは2.3、2.4と、結節の直径の割に集積は強くなかった(図10)。

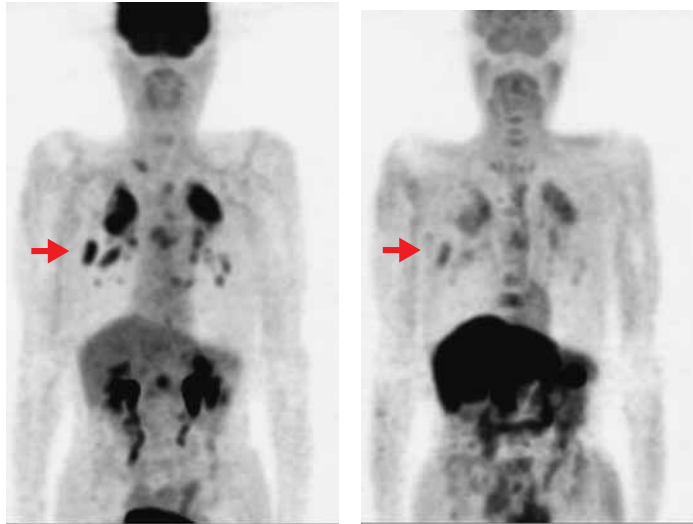


図10 症例1 FDG-PET（左）の矢印の結節に強い集積が見られるがMET-PET（右）では集積は弱い。

一方、右中肺野外側の結節（赤矢印）は直径1.5cmと比較的小さいが増大傾向を認め、FDG-PETのSUVmaxは4.0と高値で肺がんが強く疑われた。METのSUVmaxは1.9であった。この症例は呼吸機能が著しく低下しており、肺がんに対する手術は不可能であった。またPETにて偶然胃がんも発見され手術を行った。

【症例2】76歳 職歴：炭坑夫 30年。平成19年3月26日、胸部異常影のため近医より紹介され当院を受診し入院精査した。胸部X線写真では両側上葉に大陰影がみられ（P R 4 C）、さらに胸部CTで右S 6に直径2 cmの腫瘍を認めた（図11）。気管支鏡による擦過細胞診ではClass I、喀痰細胞診でClass IIIbであった。



図11 症例2 胸部X線写真と胸部CT画像

PET所見：両側上肺野の大陰影の直径は5.5cmと6.0cmであったが、そのSUVmaxは、FDGでは2.8と3.3、METでは1.2と1.5であった（図12）。

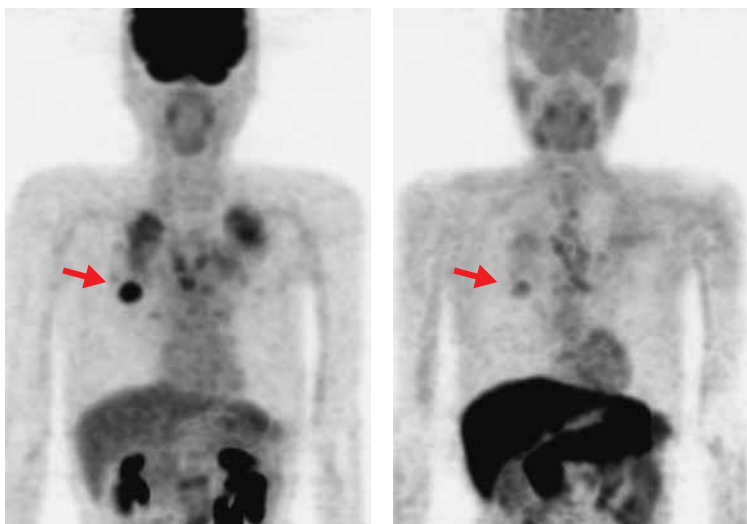


図12 症例2 FDG-PET（左）では右中肺野の結節に強い集積が見られる。
MET-PET（右）でもPMFに比べやや強い集積がみられる。

一方、右S6の腫瘍のSUVmaxはFDGで5.7と強い集積がみられ、肺がんが強く疑われた（赤矢印）。METでは1.8と集積は弱かった。手術を勧めた結果、患者の希望で地元の病院へ転院。そこで気管支鏡検査を再検しClass V、扁平上皮癌と診断された。この症例も呼吸機能が悪く手術は不可能で、放射線治療および化学療法を行った。

【症例3】71歳 職歴：金属鉱山32年5ヶ月。

平成19年4月、喀痰細胞診でClass Vと診断され、5月2日気管支鏡検査を実施。擦過細胞診でB 9よりClass V：扁平上皮癌と診断された。胸部X線写真及び胸部CTでは両上肺野に大陰影（PR4C）が見られ、左S9に直径1.5cmの腫瘍を認めた（図13、赤矢印）。

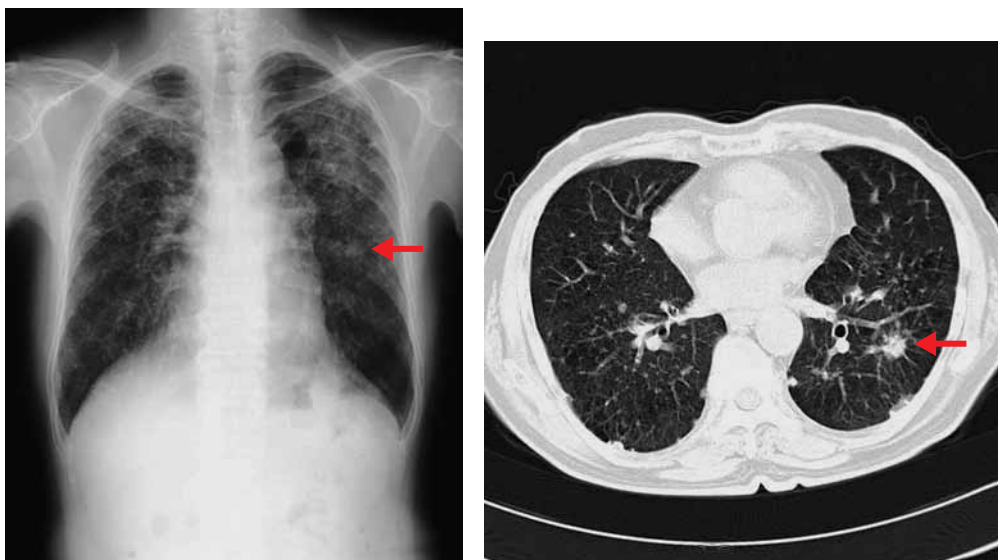


図13 症例3 胸部X線写真と胸部CT画像

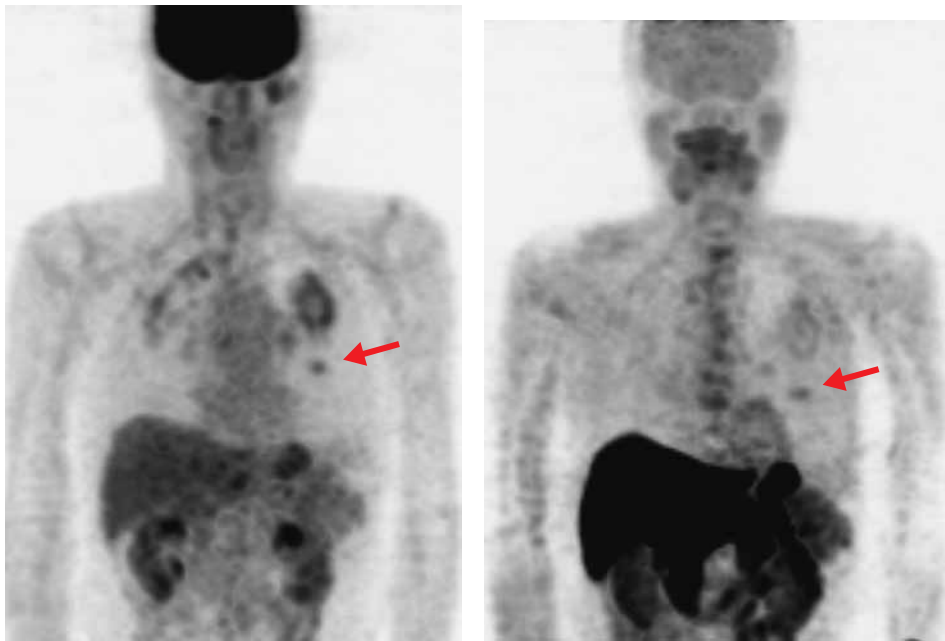


図14 症例3 FDG (左) 及びMET-PET (右) で左中肺野に弱い集積が見られる。

PET所見：両側上肺野の大陰影の直径は4 cmと5 cmであったが、そのSUVmaxは、FDGでは2.2と2.7、METでは1.2と1.7であった(図14)。左S 9の腫瘤(赤矢印)のSUVmaxはFDGで1.9、METで1.8と低値で、PET診断基準から判定すると陰性であった。この症例はその後手術を行った。

6. 考 察

これまでPETは悪性腫瘍ばかりでなく、肺炎や結核、サルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患などでも異常集積が見られることが報告されている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。じん肺についても肺野に異常集積がみられることが報告されているが⁴⁾⁶⁾、いずれも症例報告程度のもので、これまでじん肺におけるPET所見について詳細に検討した報告はない。そのためじん肺に合併した肺がんとじん肺結節との鑑別に関するPETの有用性についてはこれまで不明であった。我々はすでに、2007年にじん肺26例についてのFDGおよびMET-PET所見を報告しているが¹⁾、これがじん肺のPET所見を詳細に検討した初めての報告と考えられる。この中でじん肺の小陰影には異常集積が見られないこと、じん肺結節のSUVmaxは結節の直径と正の相関があること、肺がんのSUVmaxはじん肺結節と比べて有意に高値を示すことを報告した。今回はさらに症例を増やして検討した結果、じん肺結節のSUVmaxは結節の直径と正の相関があるが、じん肺結節が5～8 cmと大きい症例ではSUVmaxの増加が頭打ちとなることが観察された。さらにそれらの症例では粉じん作業開始からPET検査時までの期間が短い症例ほどSUVmaxは高値を示す傾向が見られた。また、この5～8 cmのじん肺結節を有する症例について胸部X線写真の経過を検討してみると、SUVmaxが高値を示す症例では、最近までX線写真が変化し続け大陰影が増大している例が多く、逆にSUVmaxが低値の症例では、大陰影の増大が止まりX線写真の変化が乏しい傾向が認められた。FDG-PETでじん肺結節に強い集積が見られる機序としては、じん肺結節内のマクロファージや線維芽細胞によるFDGの取り込みが考えられている⁹⁾。今回の我々の検討で、じん肺の経過の中で大陰影が形成された後さらに時間がたつとSUVmaxも低下していくことがわかったが、これは大陰影内の組織球や線維芽細胞などの数や活動性が、粉じん吸入から一定の期間が経過した後に低下していくことを示唆しているものと思われる。しかし今回検討したじん肺症例は、平均年齢が72歳と比較的高齢であり、離職してから年数が経過している例がほとんどであった。現在粉じん作業を行って

いる例や、離職後間もない例でFDGの集積がどうかについては、じん肺結節や大陰影の形成過程を調べる上で興味ある課題であり、今後さらに検討したいと考えている。

今回我々は、じん肺結節の直径ごとに肺がんとじん肺結節のSUVmaxを比較した結果、FDG-PETでは結節径が2 cm以上で両者間に有意差があり、FDG-PET単独でも肺がんとじん肺結節との鑑別診断に有用であることがわかった。しかし直径が1.5cm以下の2例ではSUVmaxが低値でPETによる診断ができなかった。これまでもFDG-PETでは1 cm以下の小さな腫瘍や高分化型腺がんではPETによる診断がむずかしいとされており⁷⁸⁾、Nieら⁹⁾はSUV4以下、あるいは直径2 cm以下の小さな腫瘍はPET所見に加えて胸部CTからの情報も加えて総合的に診断することを提唱している。また今回の検討でPET所見が陰性だった2症例のうちの1例は高分化型腺がんであった。Higashiら¹⁰⁾は肺腺がんに対するFDG-PETの有用性について検討しているが、それによると腺がんのSUVは細気管支肺胞上皮がん以最も低く、高分化から中等度分化型になるに従ってSUVは高くなることを報告している。さらに細気管支肺胞上皮がん7例のうち4例でPET所見が陰性だったと述べており、今回の我々の成績とも良く一致している。

また今回の検討で、腫瘍径が13cmの大細胞がんの症例でFDG-PET所見が陰性と診断されたが、MET-PETではSUVmaxは高値を示し陽性と診断された。さらにもう1例、直径4 cmの小細胞がんの症例でもFDG-PETとともにMET-PETでも陽性と診断された。この2例の成績から、腫瘍径が比較的大きな症例や肺がんの組織型によっては、MET-PETも肺がんとじん肺結節との鑑別診断に有用である可能性が考えられるが、結論を出すためにはさらに症例数を増やして検討する必要がある。

これまでPETによる肺がんの診断基準については、Yangら⁵⁾はFDG-PETにおいてSUV2.50以上を肺がんの診断基準とすると、感度94%、特異度71%であったと報告している。またSasakiら³⁾の検討によるとFDG-PETではSUV3.20、MET-PETではSUV2.66をカットオフ値とすると、それぞれの感度は81.3%、83.8%、特異度は78.9%、88.9%であり、FDGおよびMET-PETともに肺がんの鑑別に有用であると報告している。

しかし今回の我々の検討では、じん肺の大陰影にFDG-PETで強い集積があり、SUVmaxが4を超える例が多く見られたため、じん肺においては従来の診断基準では肺がんとじん肺結節との鑑別ができないことがわかった。さらにじん肺結節の大きさによってもSUVmaxは大きく変化するため、腫瘍の直径を考慮した診断基準が必要と考えられた。これらの結果をふまえて、今回われわれはPETによって肺がんとじん肺結節の鑑別を行うために、結節の直径を考慮した新たな診断基準を作成した。この診断基準のうちFDG-PET単独の診断基準を用いると感度は67%であり、これにMET-PETの診断基準を合わせると感度は78%と上昇した。従って、これらの診断基準を用いることにより、FDGおよびMET-PETは、肺がんとじん肺結節との鑑別診断に有用であると考えられた。しかし今回の検討では肺がん例がまだ9例と少ないため、今後さらに症例数を増やしてより良い診断基準を作成する必要があると考えている。また今回は肺門、縦隔リンパ節については詳細な検討ができなかったが、肺がんを合併したじん肺患者の病期診断にFDGおよびMET-PETがどの程度有用かについても今後の検討課題と思われる。

7. まとめ

じん肺患者51例についてFDGおよびMET-PET検査を実施し、特にじん肺結節と肺がんととの鑑別にPETが有用かどうか検討し、以下の結論が得られた。

- 1) じん肺 1～3 型の肺野の小陰影にはFDG、MET-PETともに異常集積は見られない。
- 2) じん肺 4 型の大陰影には異常集積が見られ、その程度はMETに比べFDGで強い。
- 3) FDGおよびMET-PETでは、じん肺結節の直径とSUVmaxの間に正の相関が見られる。
- 4) FDG、MET-PETでは胸部異常影（非がん例）のSUVmaxはじん肺結節と差がない。
- 5) じん肺結節と肺がんととの鑑別のためのSUVmax基準値は、FDG-PETでは結節径が3 cm未満のときは4.0、3 cm以上4 cm未満のときは6.0、4 cm以上のときは9.0とした。またMET-PETでは結節径にかかわらずSUVmax5.0を基準値とした。
- 6) この診断基準を用いると、FDGおよびMET-PETのじん肺合併肺がんに対する診断の感度と特異度はそれぞれ78%、96%であり、FDGおよびMET-PETはじん肺結節と肺がんととの鑑別に有用である。

【参考文献】

1. Kanegae K, Nakano I, Kimura k, et al : Comparison of MET-PET and FDG-PET for differentiation between benign lesion and lung cancer in pneumoconiosis, Ann Nucl Med 21 : 331-337, 2007
2. Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, et al : ¹⁸F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesion in the thorax, J Nucl Med 44 : 540-548, 2003
3. Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, et al : Comparison of MET-PET and FDG-PET for differentiation between benign lesions and malignant tumors of the lung, Ann Nucl Med 15 : 425-431, 2001
4. Bakheet S, Powe J : 18-FDG uptake due to benign pathology, Semin Nucl Med 28 : 352-358, 1998
5. Yang SN, Liang JA, Lin FJ et al : Differentiating benign and malignant pulmonary lesions with FDG-PET, Anticancer Res 21 : 4153-4158, 2001.
6. Alavi A, Gupta N, Alberini JL, et al : Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders, Semin Nucl Med 4 : 293-321, 2002
7. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, et al : 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, 45 : 19-27, 2004
8. Deterbeck FC , Falen S, Rivera MP, et al : Seeking a home for a PET, part1 ; defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses, Chest 125 : 2294-2299, 2004
9. Nie Y, Li Q, Li F, et al : Integrating PET and CT information to improve diagnostic accuracy for lung nodules : A semiautomatic computer-aided method, J Nucl Med 47 : 1075-1080, 2006.
10. Higashi K et al : Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma, J Nucl Med 39 : 1016-1020, 1998

Ⅲ. じん肺合併肺がんの検出における FDG－PET後期像の検討

1. はじめに

FDGの後期像での集積は、早期像と比較して腫瘍では高く炎症性変化では低いことが知られており、腫瘍と炎症の鑑別が可能とされている。しかし、結核や器質化肺炎などでは、後期像でも集積が増加し、必ずしも鑑別が可能ではない症例も報告されている。昨年我々はじん肺結節へのFDG集積はサイズ依存性であることを報告したが、後期像の追加により肺がんととの鑑別について付加情報を得ることができるか否か確認することが必要と考えた。

2. 目的

本研究の目的は、じん肺患者において、じん肺結節における後期像での集積程度の変化を検討し、合併する肺がんと鑑別できるか否か比較検討することである。

3. 対象と方法

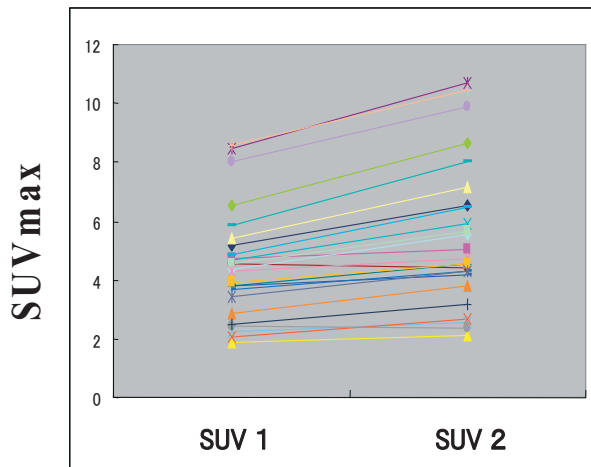
対象はFDG-PETを施行し後期像を追加撮像したじん肺患者の男性23例で、年齢は61～79歳（平均71.4歳）、体重は40～72kg（平均59.2kg）である。23例中18例の25結節はじん肺結節、5例の5結節は肺がんであり、内訳は扁平上皮癌4例、大細胞癌1例であった。PETのプロトコールについては、2 - [¹⁸F]-fluoro-deoxy-D-glucose (FDG) 202～339MBq, (266.9±6.8 (mean±SD)) を経静脈性に投与し、通常の撮像タイミングである1時間の早期像 (54～64min, 59.3±2.7) に加え、2時間の後期像 (116～149min, 131.0±8.4) を追加した。装置はSiemens社のPET Scanner: EXACT47であり、収集モードは3Dモード、emission scan 2分、transmission scan 3分で撮像した。画像再構成は、吸収補正のある画像はordered subsets expectation maximization (OSEM) を用いて、吸収補正のない画像はfiltered back projection (FBP) を用いて補正した。早期像のSUVmax (以下SUV1) と後期像のSUVmax (以下SUV2) の変化率は以下の式を用いて計算した。

$$\%change = (SUV2 - SUV1) / SUV1 \times 100$$

4. 結果

肺がん5例のSUV1は5.1±2.0 (mean±SD)、SUV2は6.6±2.6 (P<0.05) であり、%changeは28.9%±9.3%であった。じん肺結節25結節におけるSUV1は4.5±1.9、SUV2は5.5±2.5 (P<0.01) であり、%changeは20.9%±11.0%であった。じん肺結節とじん肺合併肺がんの変化率の間に有意差は認められなかった (図1)。また、じん肺結節は直径が大きい程SUV1は高くサイズ依存性の傾向が認められたが、変化率には結節径との関係は認められなかった (図2)。

じん肺結節 (n=25)



肺がん (n=5)

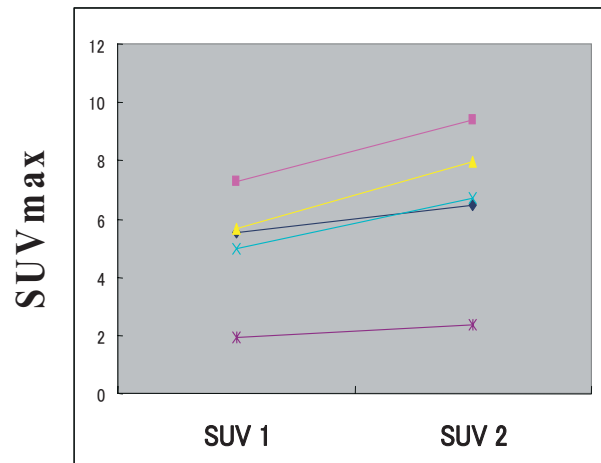
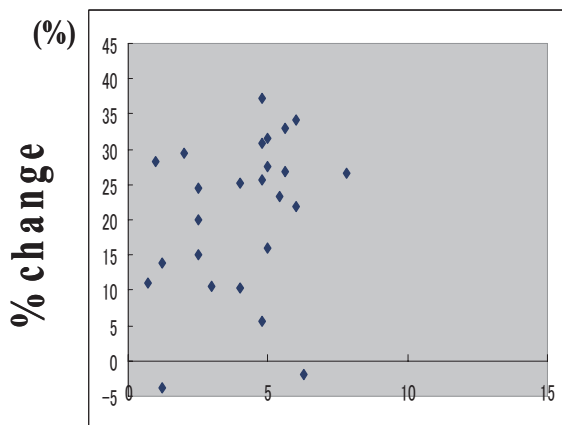
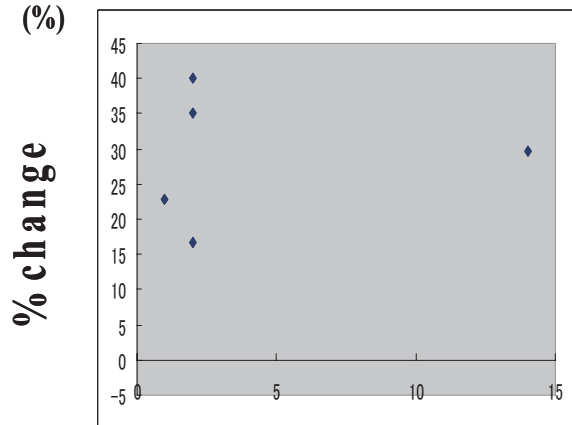


図1 肺がんとじん肺結節における変化率 (%change) の違い
肺がんとじん肺結節の%changeに有意差は認められない。
(SUV 1: 静注1時間後 SUV 2: 静注2時間後)

じん肺結節 (n=25)



肺がん (n=5)



結節径 (cm)

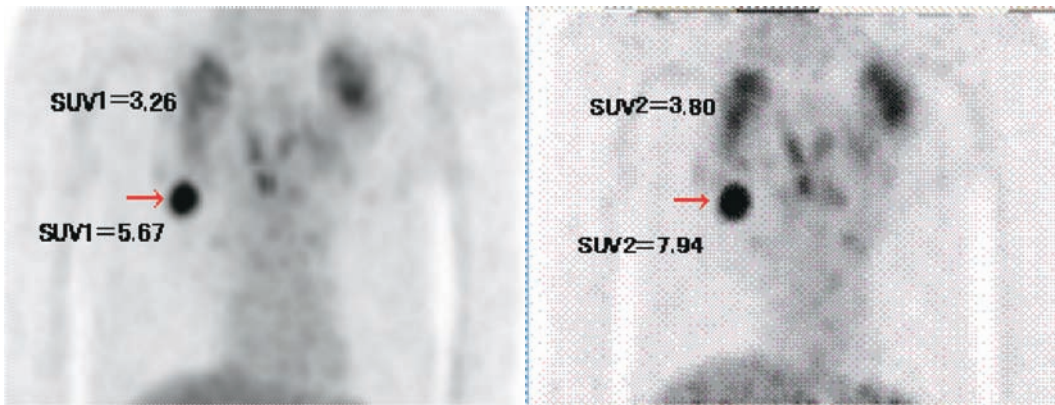
結節径 (cm)

図2 変化率 (%change) と結節径の関係
結節径と%changeの間に相関は認められない。

前項で提示した肺がんを合併したじん肺症例 (症例2) について後期像を検討した (図3)。両上肺にじん肺の大結節が存在するじん肺患者で、経過観察中に胸部X線写真で右肺門影が増大し肺がんが疑われた。両上肺のじん肺結節はサイズ相応の集積であるのに対し、肺がんはじん肺結節の集積程度を超える強い集積が認められ、悪性の可能性が示唆された。しかし、後期像では肺がんのみならずじん肺結節でもSUVは増加し、後期像での集積増加の差による悪性と良性変化の区別は困難であった。



(a)



(b)

(c)

図3 扁平上皮癌を合併したじん肺症例 (a)胸部X線写真 (b)FDG-PET早期像 (c)FDG-PET後期像：肺がん(矢印)のSUV1は5.67、SUV2は7.94であった。じん肺結節のSUV1は3.26、SUV2は3.80であった。後期像ではいずれも増加していた。

図4に北海道中央労災病院で手術された症例に見られたじん肺結節の病理組織像を示す。じん肺結節には粉じんを貪食した組織球(マクロファージ)と紡錘形をした線維芽細胞の増生が主に認められる。リンパ球や形質細胞が少数混じているが、好中球は認められない。このことから、後期像でのじん肺結節のFDG集積増加はマクロファージ、線維芽細胞への分布が大きな要因であると考えられる。

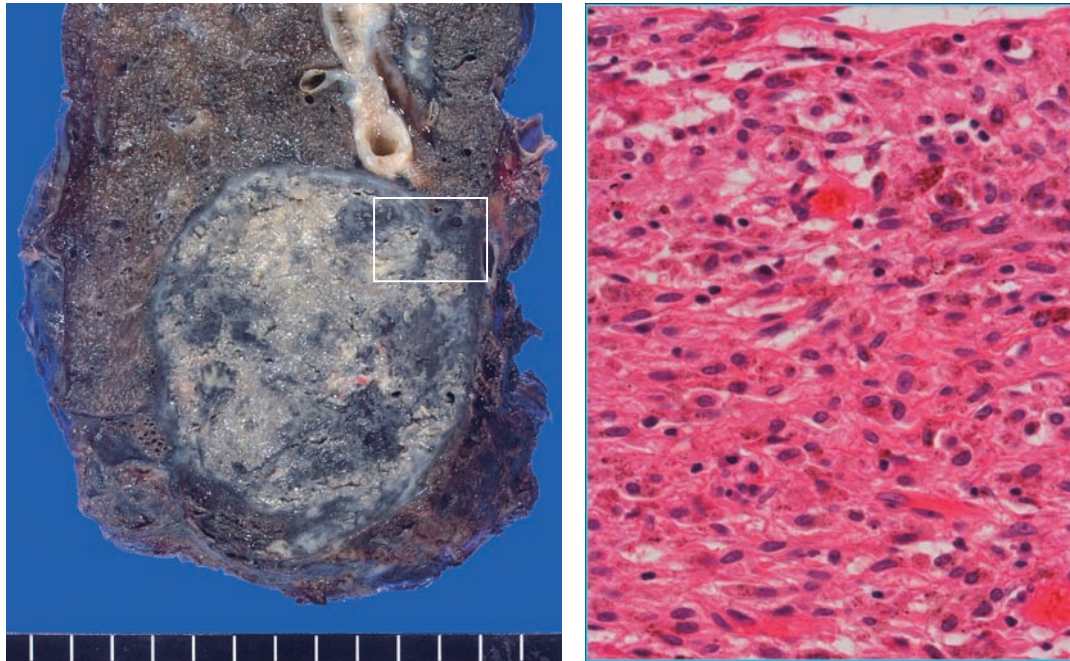


図4 じん肺塊状巣断面とその病理組織像(400倍 HE染色)
 粉じんを貪食した組織球(マクローファージ)と紡錘形をした線維芽細胞の増生が主体。
 リンパ球や形質細胞が少数混じているが、好中球はない。

5. まとめ

- 1) FDG投与後1時間後のSUVmax (SUV 1) と2時間後の後期像のSUVmax (SUV 2) を計測し、SUVmaxの変化率(%change)につきじん肺結節と肺がんと比較した。
- 2) 肺がん5例のSUV 1は 5.1 ± 2.0 (mean \pm SD)、SUV 2は 6.6 ± 2.6 ($P < 0.05$)であり、%changeは $28.9 \pm 9.3\%$ であった。じん肺結節25結節中、2結節では2時間像でSUVの低下が23結節では増加が認められ、SUV 1は 4.5 ± 1.9 、SUV 2は 5.5 ± 2.5 ($P < 0.01$)であり、%changeは $20.9 \pm 11.0\%$ であった。じん肺結節とじん肺合併肺がんの変化率の間に有意差は認められなかった。
- 3) 組織学的にじん肺結節は粉じんを貪食したマクローファージの増生および線維芽細胞の増生が主体であり、これらへのFDGの強い取り込みは2時間でも低下しないことが多かった。
- 4) じん肺結節は直径が大きい程SUV 1は高くサイズ依存性の傾向が認められたが、変化率にはサイズとの関係は認められなかった。
- 5) 通常の1時間のSUVmaxを用いて結節径に応じた集積程度によるじん肺結節と肺がんの鑑別以上の付加情報は乏しかった。

6. 結語

持続性の慢性炎症性変化であるじん肺結節では、急性炎症と異なり後期像でも集積が増加し、%changeを指標とした肺がんととの鑑別は困難である。

(鐘ヶ江香久子、玉木長良：北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座核医学分野)

本誌執筆者一覧

独立行政法人労働者健康福祉機構 北海道中央労災病院 副院長	中野 郁夫
独立行政法人労働者健康福祉機構 北海道中央労災病院 院長	
職業性呼吸器疾患研究センター長	木村 清延
独立行政法人労働者健康福祉機構 北海道中央労災病院 放射線科部長	五十嵐 毅
北海道中央労災病院 病理科部長	岡本 賢三
北海道中央労災病院 名誉院長	加地 浩
北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座核医学分野 助教	鐘ヶ江 香久子
医員	岡本 祥三
教授	玉木 長良

本研究は、独立行政法人労働者健康福祉機構「労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業」によるものである。