PETによる転移癌の診断

東海大学外科

安田 聖栄 幕内 博康

Diagnosis of Metastatic Cancers with PET

Seiei YASUDA and Hiroyasu MAKUUCHI

Department of Surgery, Tokai University School of Medicine

転移癌の診断で画像診断は必須である。 ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) を用いる positron emission tomography (PET) により、糖代謝の高い癌はFDGの高集積として検出できる。転移性肺癌では肺野病巣のみでなく胸壁、肺門・縦隔リンパ節、骨転移も同時に検出できるのが利点である。大腸癌、膵癌の肝転移は1 cm以上あれば高率に診断できる。乳癌骨転移の診断で従来の骨スキャンより優れる。また腹膜転移を検出できるため大腸癌、卵巣癌の腹膜転移検出で役立つ。原発不明癌にも適用される。ただし腫瘍の組織型により糖代謝の程度が異なることに注意する。またミリ単位の癌で偽陰性になり得るという画像診断としての検出限界を念頭に置く。PET装置の性能が進歩すればさらに小さな病巣が検出可能になると期待できる。

索引用語：PET，転移 (metastasis)，癌 (cancer)，画像診断 (imaging)，糖代謝 (glucose metabolism)

はじめに

転移癌の診断で最も役立っているのは画像診断と言える。超音波、CT、MRIなどの形態画像に加え最近ではPET (positron emission tomography) による代謝画像が用いられるようになった。PET装置は元来脳局所の代謝を定量測定するために開発されたものである。しかし1990年に全身撮影の技術が開発されたのを契機に腫瘍での適用が広まり、これまで種々の悪性腫瘍の診断で役立つことが明かにされてきた^{1)~3)}。本邦でPETが導入されている施設数は約40である。PETの導入・維持には多額の費用がかかるためである。PET施設が今後増えるにせよ、多くの臨床家は患者をPET施設に送り検査を依頼する形になる。この点従来の画像診断に比べaccessが悪い。しかしPETで従来の検査で分からなかった病巣を検出でき、PETをして良かったと実感できる症例を経験することは少

なくない。個々の症例でPETが役立つ見込みがあるか判断するには予備知識が必要である。本稿ではPETによる癌診断の基礎と転移癌での適応を解説した。

PETの原理

PETでは例えば酸素 (O_2) にアイソトープを標識して検査に使用できる。水 (H_2O) にも標識できる。実際に標識酸素を用いたPET検査は脳の領域で保険適用になっている。PETで用いられるアイソトープはポジトロン放出核種と呼ばれ、一般核医学検査で使用される単一 γ 線放出核種 (テクネシウム、ガリウム、タリウム、インジウム、ヨードなど) と異なる。ポジトロン放出核種には ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F がある。 ^{18}F (フッ素) 以外のC (炭素)、N (窒素)、O (酸素) は生体物質の骨格を構成する基本元素である。生体物質に直接アイソトープを標識して、その体内動態を検索できる

Fig. 1 Lung metastases were detected with FDG PET in a patient who had undergone a total cystectomy for bladder cancer (arrows). High FDG accumulation in the ileal conduit is normal.

ことが特長のひとつである。またポジトロン核種から発生する2本の高エネルギー放射線を、体表から同時計測する結果、検出感度が高い。PETは原理的に優れた研究・診断手法である。

ポジトロン放出核種はサイクロトロン（粒子加速器）により人工的に製造される。その半減期は数分から110分と短寿命のため、検査実施施設で製造されている。癌の診断で使用されるのは ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) である。FDGはブドウ糖の類似物であり、FDGの集積はブドウ糖代謝を反映するとされる。癌細胞は正常細胞に比べブドウ糖代謝が高い。このためPETでFDGの高集積として検出される。これがPETで癌を検出できる理由である。

PETによる転移癌の診断

転移性肺癌

原発性非小細胞肺癌はPETの利用が最も進んでいる腫瘍の1つである。肺腫瘍の良悪性鑑別、

肺癌治療前の病期診断などで役立つことが、主として欧米からの報告で示されている⁴⁾。これまで明かになった問題点は、悪性度の低い気管支肺胞型腺癌でFDGの高集積が認められないことがあること、現在のPET装置の空間分解能は5～6 mmで、約1.5 cm以下の小病巣は部分容積効果の影響でFDG集積量を過小評価し、数mmの肺癌は偽陰性になることがあること、また炎症性の肉芽腫、特に結核腫で偽陽性になることである。CTとPET所見のより詳細な解析により、癌正診率を向上できないか研究の余地が残されている。

PETによる転移性肺癌の診断について詳述した報告はない。肺はFDG集積のbackgroundが低く、糖代謝の高い癌の肺転移は検出しやすい。Fig. 1は膀胱癌の肺転移で明瞭に描出されている。自験例で大腸癌肺転移を対象にCR、CT、PETの感度を比較した。大腸癌では糖代謝亢進がありFDGが高集積する⁵⁾。そしてPETはCR陰性の肺転移を検出できる。しかしCTの空間分解能は優れ、PET

陰性の病巣を検出できる。肺転移の診断でPETがCTより優れるのは肺気腫、術後肺での肺野病巣の検索、肺門、縦隔リンパ節の検索である。肺癌術後にCEAが高値となり、PETにより右肺底部の横隔膜上に再発が発見された症例がある。CTでは無気肺に接しているため検出できなかった。肺のみでなく肺門・縦隔リンパ節、胸壁あるいは骨転移を同時に調べる場合はCTとPETの両者の施行が望ましい。最近欧米で臨床使用されるようになったCT-PET装置はこの目的にかなう⁹⁾。

転移性肝癌

原発性肝癌では通常FDGの高集積が認められない。肝癌細胞には正常肝細胞と同様にglucose-6-phosphatase (G-6-P)が存在するためと考えられる。血中から癌細胞に移行したFDGはhexokinaseによりFDG-6-リン酸に転換され細胞内に止まる (metabolic trapping)。PETではこの細胞内蓄積FDGを検出する。ところがG-6-PはFDG-6-リン酸をFDGに再転換し、このFDGは血中に逆移行してしまう (Fig. 2)。G-6-Pは転移性肝癌で通常は認められない。

大腸癌肝転移の診断・治療は関心の高い領域である。進行大腸癌の手術時すでに10～15%もの頻度で肝転移が存在し、術後再発形式で最も頻度の高い部位である。他臓器の肝転移と異なり、肝動注化学療法と手術による治療の効果が期待できる転移でもある。大腸癌肝転移の治療でUS, CT, CT angiography, MRIなどによる術前画像診断で、切除可能と見込まれた416例中87例 (21%) もが、実際は切除不能であったとされる。肝転移の

Fig. 2 Primary hepatic cancer has high levels of glucose-6-phosphatase, and FDG-6-P is converted to FDG.

Fig. 3 Liver metastasis from rectal cancer. High FDG uptake is noted in the liver (arrows). The tumor was not detected with ultrasonography.

Fig. 4 Metastasis at the thoracic spine is well visualized in a patient who has undergone an operation for breast cancer (arrows).

過小評価と肝外転移の見落としが原因である。より正確に非切除例を手術対象から除外するにはPETの導入が勧められている⁷⁾。PETの成績で最もよく引用されるのはDelbekeら⁸⁾の報告である。大腸癌再発のPET診断で52症例を対象としたもので肝転移診断のsensitivity, specificityはそれぞれ91%, 96%と良い結果である。肝外転移の診断でも優れる。しかし1 cm以下の肝転移は約半数が偽陰性になってしまう。**Fig. 3**は直腸癌術後の肝転移である。この時点では超音波で検出できなかった。

膵臓癌168例を対象とした報告では、1 cmを超える肝転移は29例中28例(97%)がPET陽性であったとされる。ただし1 cm以下での陽性率は43%と低い⁹⁾。膵臓癌肝転移は1 cmを超えたとほぼ診断できると考えられる。乳癌、肺癌その他の転移性肝癌について詳述した報告はない。しかし糖代謝亢進のある癌の肝転移は大腸癌と同様に超音波、CTに劣らない成績は期待できる。

転移性骨腫瘍

自験例でPETと通常の骨スキャンを1カ月以内に実施した51例を対象に、PETと骨スキャンの

成績を比較した。最終的に9例で骨転移が認められたが、骨スキャンとPETともに7例(77.7%)で陽性であった。しかし骨スキャンでは偽陽性が少なくなく、specificityの点でPETが優れていた¹⁰⁾。**Fig. 4**に乳癌術後の骨転移を示した。

FDG PETでは前立腺癌の骨転移検出は限界が指摘されている。一方23例と少数例の検討ではあるが¹¹C-cholineは骨転移の診断に役立つとの報告がある¹¹⁾。

転移性脳腫瘍

肺癌、乳癌では脳転移の頻度が高い。しかしPETでは脳の特に皮質はFDGの生理的集積が高いため、転移巣の検出は一般に困難である。脳転移の診断にはMRI、CTがすぐれる。しかし放射線治療後にはMRI、CTによる形態画像では瘢痕組織と病巣の鑑別が困難になる。この場合は代謝画像であるPETが優れる。MRIまたはCTで認められる部位にFDGの集積が認められるか否かにより、viableな腫瘍組織が残存しているか調べることができる¹²⁾。脳腫瘍のPETではFDGに代わり、脳への生理的高集積が認められない¹¹C-cholineまたは¹¹C-methionineがよいかも知れない。

Fig. 5 Peritoneal metastasis from ovarian cancer. Distinct FDG accumulation is seen at the right paracolic gutter (arrows).

腹膜転移

腹膜転移は超音波、CTによる診断に限界があり、PETの利点が明らかな部位である。われわれは大腸癌術後の腹膜転移を検出できた症例を報告した¹³⁾。最近田中らは大腸癌術後18例にPETを施行し、腹膜転移の診断でCTとPETを比較している¹⁴⁾。最終的に腹膜転移が確認できたのは5症例と少ないのであるが、PETが優れていることを報告している。PETで最小15mmの病巣が検出できている。この程度の腹膜転移は、従来の画像診断で検出するのは困難であろう。

腹膜転移の頻度が高い卵巣癌ではPETが役立つ。自験例でも卵巣癌術後にPETにより腹膜転移が発見された症例は少なくない(Fig. 5)。しかし胃癌の印環細胞癌による腹膜播種2例中2例が偽陰性であった。印環細胞癌自体がFDGの高集積がない腫瘍である。PETによる癌の診断では、FDGの高集積する組織型か否か従来の知見を認識しておく必要がある。

原発不明癌

原発不明癌でPETを用いた報告がある。29例中7例(24%)あるいは20例中9例(45%)で原発

巣が発見できたとされる¹⁵⁾¹⁶⁾。いくつかの検査を数日かけて実施するよりもPETでは1回の検査ですむのも利点である。

おわりに

PET先進国米国で保険支払いが認められているのは肺癌、大腸癌、食道癌、頭頸部癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫の6種である¹⁷⁾。費用は\$1,800~\$2,700である。ドイツではそれ以外に甲状腺癌、脳腫瘍、膵臓癌、乳癌、卵巣癌など腫瘍全般を対象に保険支払いが認められている。平成14年4月、本邦では条件付きで保険適用となった。対象は肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膵癌、悪性リンパ腫、転移性肝癌、原発不明癌、悪性黒色腫の10種である。

FDG合成にはサイクロトロン設備が必要である。米国、ドイツではサイクロトロンセンターからFDGの供給を受けPET検査を実施している施設が多い。FDGの商業的供給のシステムが発達すれば、PET装置のみの導入で済む。本邦でもメーカーによりFDG商業的供給の準備が進行中である。

転移癌は悪性度が高いため通常 hyper-metabolismでPETの良い適応になる。従来の検査で検出できない病巣を発見することは少なくない。ただし組織型によりFDGの集積程度が異なってくる。個々の腫瘍について知見の積み重ねが必要である。またミリ単位の癌で偽陰性になり得るという画像診断としての検出限界を念頭に置く必要がある。PET装置の進歩で3D収集による検査時間の短縮が実現した¹⁸⁾。C-PET装置も臨床使用されるようになった。さらに検出器の性能が向上すればより小さな癌を検出できるようになる。

参考文献

- Guerrero TM, Hoffman EJ, Dahlbom M, et al: Characterization of a whole-body imaging technique for PET. *IEEE Trans Nucl Sci* 37: 676-680, 1990
- 安田聖栄: 腫瘍PET. *最新医*54: 161-168, 1999
- Delbeke D, Martin WH: Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin N Am* 39: 883-917, 2001
- 安田聖栄, 朴 在善, 西海 昇他: PET. *肺癌の臨* 3: 395-399, 2000
- 安田聖栄: 大腸癌PET. *診断と治療*87: 2075-2080, 1999
- Nutt R: The history of positron emission tomography. *Mol Imag Biol* 4: 11-26, 2002
- Jarnagin ER, Fong Y, Ky A, et al: Liver resection for metastatic colorectal cancer: assessing the risk of occult irresectable disease. *J Am Coll Surg* 188: 33-42, 1999
- Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, et al: Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med* 38: 1196-1210, 1997
- Fröhlich A, Diederichs CG, Staib L, et al: Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. *J Nucl Med* 40: 250-255, 1999
- Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, et al: Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with ⁹⁹Tc^m-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Comm* 22: 875-879, 2001
- Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, et al: Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med* 27: 1415-1419, 2000
- Chao ST, Suh JH, Raja S, et al: The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 96: 191-197, 2001
- Yasuda S, Mauuchi H, Sadahiro S, et al: Peritoneal recurrence of colon cancer detected by positron emission tomography: report of a case. *Surg Today* 29: 633-636, 1999
- 田中具治, 河合泰博, 金井陸行他: 大腸癌再発診断におけるFDG-PETの有用性の検討. *日消外会誌*34: 1577-1581, 2001
- Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, et al: Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 82: 1160-1166, 1998
- Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, et al: 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 35: 1076-1082, 1999
- Coleman RE, Ruth T, Phelps M: HCFA and expanded coverage of PET. *J Nucl Med* 42: 11N-12N, 2001
- Fischman AJ: Positron emission tomography in the clinical evaluation of metastatic cancer. *J Clin Oncol* 14: 691-696, 1996