

## 総説 (教授就任記念講演)

### PET を用いた肺癌画像診断と今後の展望

新家 崇 義

徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野

(令和5年3月13日受付) (令和5年3月27日受理)

#### はじめに

わが国でのCT装置の普及率は先進国と比較しても高く、日常診療において多くの肺病変が検出され、肺癌を念頭に精密検査や経過観察が行われている。本邦での原発性肺癌の罹患率は年々増加傾向であり、2018年には約12万3000人が新たに肺癌と診断されている<sup>1)</sup>。そのような中で、肺癌としては非典型的なCT像を呈するため良悪性の診断に難渋する肺結節や、病期診断に苦慮する肺癌症例にしばしば遭遇する。その他、肺癌治療後の再発評価や治療効果判定においても、CT画像での評価が難しい症例もしばしば経験される。

2002年4月より、肺癌診療でもF-18フルオロデオキシグルコース (fluorodeoxyglucose, 以下FDG) を用いた保険診療が行われている。PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography) 検査は、骨シンチグラフィなどシンチグラフィ検査と同様の機能イメージングのひとつであり、FDGなど投与された放射性医薬品の性質に基づき機能・代謝評価が行える。その点がCTで得られる形態画像と大きく異なり、高分解能CTとはお互いを補完しながら発展を遂げてきた。PET診断用放射性薬剤として代表的なF-18 FDGはブドウ糖を陽電子放出核種であるF-18で標識した放射線医薬品であり、ブドウ糖輸送担体により促進拡散として細胞膜を通過して糖代謝の亢進した細胞内に取り込まれる。このような集積機序を利用してF-18 FDGを用いた腫瘍診断が行われている。

2005年10月徳島県で初めて徳島大学病院高度画像診断センターにPET/CT装置2台が導入され、現時点では徳島県内4施設でPET/CT検査が行われている。本稿ではFDG-PETの肺癌診療での有用性を中心に、PET診断の基礎から、開発研究が進んでいる新たな撮影法や

撮影機器、ポストF-18 FDGの放射性腫瘍イメージングまで概説する。

#### 1. 肺癌診療におけるFDG-PETの役割

##### 1) PETによる肺癌原発巣診断

悪性腫瘍は一般に糖代謝が亢進しており、FDGを強く集積するものが多く、良性腫瘍は集積が弱いものが多い。原発性肺癌には多様な組織型があるが、頻度が高い組織型での比較では、腺癌に比べて扁平上皮癌や小細胞癌などに、より高度に集積する傾向がある<sup>2)</sup>。その他、腫瘍への集積は、病巣サイズや細胞密度、増殖能などの特性にも左右されるため、原発性肺癌でもFDG-PETでさまざまな集積程度を呈し得る。

肺結節の良悪性鑑別に対するFDG-PETの診断能は、感度90-96%、特異度74-80%と優れた成績が諸家より報告されている<sup>3,4)</sup>。しかし臨床においてはFDG-PETでの良悪性診断に苦慮することが少なくない。その原因として、高度のFDG集積を呈する良性病変の存在がある。そのような偽陽性の代表例として肺炎や抗酸菌感染症、サルコイドーシス、塵肺症、過誤腫や硬化性肺胞上皮腫などの良性腫瘍がある(図1)。また肺癌であっても高分化型腺癌などではFDG集積が低集積あるいは偽陰性となる病変が多く存在する(図2)。そのため、肺結節の診断ではFDG-PETでの集積程度以外にも、高分解能CTとの併用による総合的な画像診断を行うことが重要である。

##### 2) PETによるリンパ節転移診断

原発性肺癌の治療方針の決定と治療法選択において、リンパ節転移の診断は重要な因子である。肺癌診療にて標準的に行われるCTでは、短径1 cm以上のリンパ節

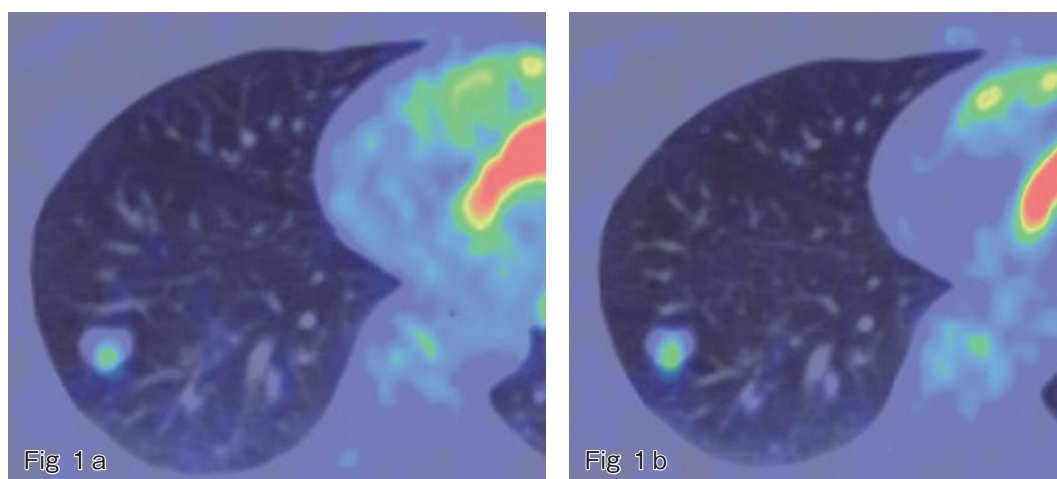


図1 硬化性肺胞上皮腫  
右下葉に15mm大の分葉状結節があり，早期相 SUVmax 3.0の FDG 集積を伴っている (Fig 1 a)。  
後期相では SUVmax 2.4とやや低下しており，良性パターンの経時的集積変化を呈している (Fig 1 b)。

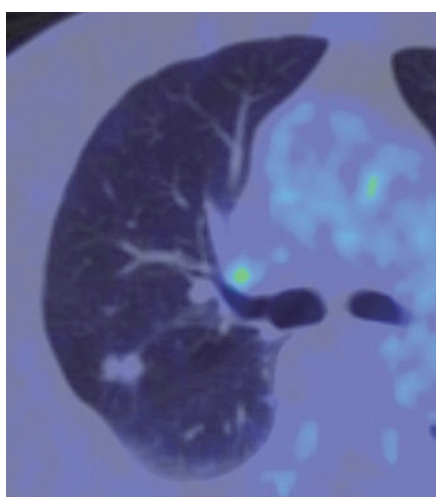


図2 粘液産生を伴う肺腺癌  
右上葉に17mm大の分葉状結節があり，肺癌が疑われる形態である。PET/CTでは SUVmax 2.6と軽度の集積である。

を転移と判定することが一般的である<sup>5)</sup>。肺癌のCT診断能は，諸家より感度52-79%，特異度62-78%，正診率63-79%と報告されている<sup>6-8)</sup>。しかし，その診断能は決して高くなく，FDG-PETに期待されるところが大きかった。

Gouldらの39論文のメタアナリシスでは，FDG-PETの感度は85%，特異度は90%で，CTの感度61%，特異度79%よりも有意に良好な診断能であった<sup>9)</sup>。ただしFDG-PETでは肺門・縦隔のリンパ節には慢性炎症や抗酸菌感染症による偽陽性が少なからず存在する (図3)。

そのため日常診療では，リンパ節へのFDG集積度を重視しつつも，肺病変のサイズや形態，FDG集積程度，リンパ節集積の分布などから総合的に画像診断される。また微小リンパ節転移などによる偽陰性もしばしば経験され，現時点での診断能の限界となっている<sup>10)</sup>。

### 3) PETによる遠隔転移診断

遠隔転移診断においてFDG-PETの有用性は高い。他の画像診断と比べて精度が高く，FDG-PETで予期せぬ転移巣が見つかり治療方針が変更されることも，日々の診療でしばしば経験される。造影CTと比べF-18 FDG PET/CTは感度・特異度ともに高いとされ，肝転移・副腎転移の陰性的中率95%，骨転移の陰性的中率90%との諸家からの報告がある<sup>11-16)</sup>。ただし脳組織への生理的集積が高度なため，脳転移の検出は困難であり，造影MRIが必要となる。

## 2. 新たな撮影方法と撮影機器

### 1) 新たなPET撮影法

肺癌のFDG-PET撮影では薬剤投与60-90分後の早期相に全身撮影が行われ，検査を終了するのが一般的である。ただ悪性腫瘍ではFDG集積は投与後60分以降も増加し，良性集積では低下する病変が多い<sup>17)</sup>。その経時的な集積動態に着目し，投与後2時間以降の後期相撮影を行うことで肺結節やリンパ節の良悪性診断の精度向上を試みられており，諸家より良好な成績が報告されてい

る<sup>18-22</sup>。次に臨床例でFDG投与直後のダイナミック相での胸部PET撮影にて(図4, 5), 肺結節やリンパ節の集積動態変化を解析し, 精度の高い良悪性診断能が得られたとの研究が最近報告されている<sup>23-25</sup>。今後, 徳島大学病院にて整形外科および産婦人科の御協力のもと, 軟部腫瘍や卵巣腫瘍など肺癌以外の領域でもダイナミック相撮影とその診断能の検証を行う予定である。

## 2) 新たな撮影機器

近年, 体軸方向に約2m長の半導体PET検出器を有



図3 胃癌術後に発症した結核性リンパ節炎  
全身MIP (maximum intensity projection) 像では, 右側優位に肺門・縦隔リンパ節への集積亢進があり, 胃癌転移も考えられるが, 病理学的に結核性リンパ節炎と診断された。

した Total-Body PET/CT 装置 uEXPLORER が登場し, 世界的な注目を集めている。同機器では薬剤投与直後より全身のPET撮影が可能であり, 時間経過に伴う薬剤の全身分布を観察することが可能である。その他, より少ない線量の放射線医薬品と短時間での撮影で高画質の画像が得られるという特性がある<sup>26, 27</sup>。

## 3. 新たな放射線腫瘍イメージング

悪性腫瘍での糖代謝亢進を画像化するFDG-PETに代わり, アミノ酸代謝, 拡散代謝, 細胞膜の脂質代謝, 低酸素領域など, 悪性腫瘍に特異的な生理・代謝活性をイメージングする放射線薬剤がいくつも開発され, 徳島大学病院を含むサイクロトロン保有施設で施行されている。これらの多くは腫瘍細胞自体のイメージング剤であるが, 近年では腫瘍細胞周辺環境のイメージングに注目が集まっている。

腫瘍細胞周辺イメージングとして血管新生イメージング剤であるGa-68 RGDやZr-89 bevacizumabのほか, 線維芽細胞活性化タンパク質阻害剤(FAPI: fibroblast activation protein inhibitor)に着目したFAPI-PETが代表的である。がん関連線維芽細胞イメージングであるFAPI-PETでは, 腫瘍組織内の微小循環に存在し悪性細胞の進展や転移を促進させる働きを持った細胞CAF (cancer-associated fibroblast) に発現している線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)に結合するPETプローブを静脈内投与することで画像が得られる<sup>28-30</sup>。線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)はさまざまな癌で高発現しておりPET画像でも確認されるが, 正常臓器への集積はほとんど認められないとされている。現在の腫瘍イメージングの主流であるFDG-PETでは正常組織への

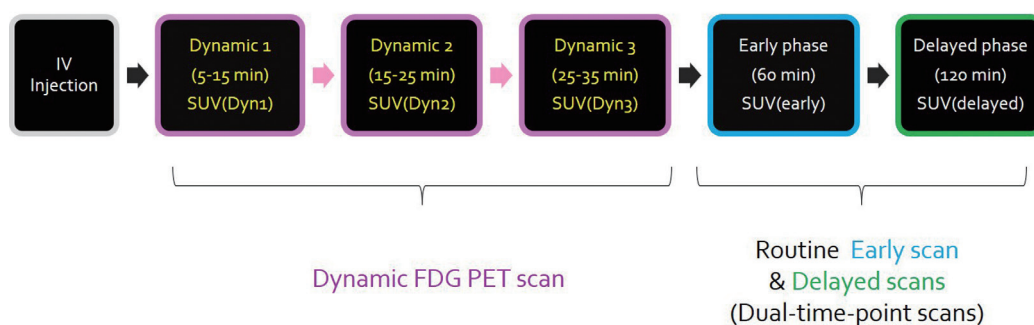


図4 ダイナミック相および早期相, 後期相のタイムテーブル  
ダイナミック相は薬剤投与5分後より30分間連続撮影し, 3分割して解析を行った。早期相は60分後, 後期相は120分後に撮影。一連の撮影の中で, FDG投与は1回のみであり, 追加のFDG投与は行わない。

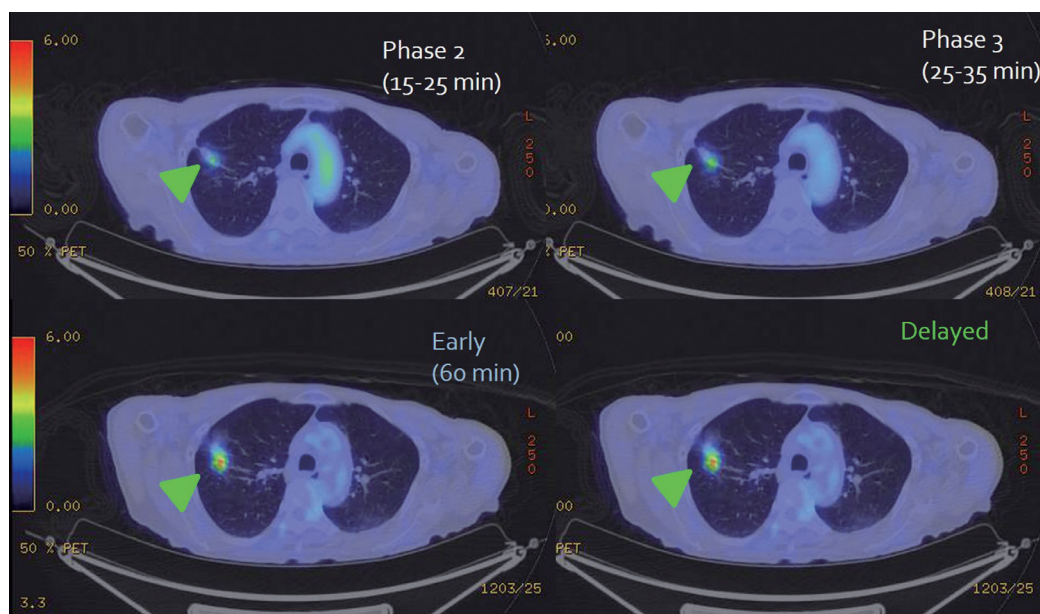


図5 肺癌のダイナミック相, 早期相, 後期相のPET/CT像  
ダイナミック3相目(右上)では右上葉肺癌は大動脈弓の生理的集積よりFDG集積が強く, 集積陽性と判断できる。早期相(左下)・後期相(右下)では集積はさらに増強しており, 悪性パターンの集積変化を呈している。

生理的集積によって悪性腫瘍の転移評価が難しい症例があるが, FAPI-PETによってより精度の高い画像診断法が確立されることが期待されている。

#### おわりに

現在の肺癌診断において, FDG-PETはCTとともに, 不可欠な画像検査となっているが, 決して万能な検査ではなく, その弱点も認識して総合的な画像診断を図る必要がある。現在その弱点を補填すべく, 新たな撮影方法や撮影機器, ポストFDGのPETイメージング剤の開発が進められている。それらは肺癌に限らず, あらゆる臓器由来の悪性腫瘍にも共通する課題を解決できる可能性を秘めており, 今後の新たな展開が期待される。今後も徳島大学病院の放射線部門スタッフと協力し, 最新かつ高精度の放射線診療を地域の皆様にお届けしつつ, 四国発の新たな放射線診断の技術開発を試み, 世界に向けた情報発信に努めていく所存である。

#### 文 献

- 1) がん研究振興財団: がんの統計2022. [https://ganjoho.jp/public/qa\\_links/report/statistics/pdf/cancer\\_statistics\\_2022.pdf](https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2022.pdf)
- 2) Aquino, S. L., Halpern, E. F., Kuester, L. B., Fischman, A. J.: FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type. *Int J Mol Med.*, **19**(3): 495-9, 2007
- 3) Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G., Ryzak, C. E., *et al.*: Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA.*, **285**: 914-924, 2001
- 4) Ung, Y. C., Maziak, D. E., Vanderveen, J. A., Smith, C. A., *et al.*: <sup>18</sup>Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.*, **99**: 1753-1767, 2007
- 5) 安光勉, 梁徳淳, 武田悦子, 深井幸司: 肺癌のリンパ節転移診断. *肺癌*, **49**: 1-7, 2009
- 6) Webb, W. R., Gatsonis, C., Zerhouni, E. A., Heelan, R. T., *et al.*: CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology.*, **178**: 705-713, 1991
- 7) McLoud, T. C., Bourgouin, P. M., Greenberg, R.

- W., Kosiuk, J. P., *et al.*: Bronchogenic carcinoma : analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology.*, **182** : 319-323, 1992
- 8) Dales, R. E., Stark, R. M., Raman, S.: Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis.*, **141** : 1096-1101, 1990
- 9) Gould, M. K., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E., Maclean, C. C., *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.*, **139** : 879-892, 2003
- 10) Nomori, H., Watanabe, K., Ohtsuka, T., Naruke, T., *et al.*: 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.*, **127** : 1087-1092, 2004
- 11) Antoc, G., Stattaus, J., Nemat, A. T., Marnitz, S., *et al.*: Non-small cell lung cancer ; dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology.*, **229**(2) : 526-33, 2003 Nov doi : 10.1148/radiol.2292021598. Epub 2003 Sep 25.
- 12) Cerfolio, R. J., Ojha, B., Bryant, A. S., Raghuvier, V., *et al.*: The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.*, **78**(3) : 1017-23 ; discussion 1017-23, 2004 Sep doi : 10.1016/j.athoracsur.2004.02.067.
- 13) De Wever, W., Ceyskens, S., Mortelmans, L., Stroobants, S., *et al.*: Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer : comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol.*, **17**(1) : 23-32, 2007 Jan doi : 10.1007/s00330-006-0284-4. Epub 2006 May 9.
- 14) Wu, Y., Li, P., Zhang, H., Shi, Y., *et al.*: Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer.*, **132**(2) : E37-47, 2013 Jan 15 doi : 10.1002/ijc.27779. Epub 2012 Sep 1.
- 15) Silvestri, G. A., Littenberg, B., Colice, G. L.: The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.*, **152**(1) : 225-30, 1995 Jul doi : 10.1164/ajrccm.152.1.7599828. PMID : 7599828.
- 16) Silvestri, G. A., Tanoue, L. T., Margolis, M. L., Barker, J., *et al.*: American College of Chest Physicians : The noninvasive staging of non-small cell lung cancer : the guidelines. *Chest.*, **123**(1 Suppl) : 147S-156S, 2003 Jan doi : 10.1378/chest.123.1\_suppl.147s.
- 17) 日本核医学会:FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2020. [jsnm.org/wp\\_jsnm/wp-content/uploads/2018/09/FDG\\_PET\\_petct\\_GL2020.pdf](https://www.jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2018/09/FDG_PET_petct_GL2020.pdf)
- 18) Uesaka, D., Demura, Y., Ishizaki, T., Ameshima, S., *et al.*: *J Nucl Med.*, **49** : 1606-1612, 2008 doi : 10.2967/jnumed.108.051250. Epub 2008 Sep 15.
- 19) Shinya, T., Rai, K., Okumura, Y., Fujiwara, K., *et al.*: *Clin Nucl Med.*, **34**(4) : 216-221, 2009 doi : 10.1097/RLU.0b013e31819a1f3d.
- 20) Suga, K., Kawakami, Y., Hiyama, A., Sugi, K., *et al.*: *Ann Nucl Med.*, **23**(2) : 427-435, 2009 doi : 10.1007/s12149-009-0260-6. Epub 2009 May 13.
- 21) Suga, K., Kawakami, Y., Hiyama, A., Sugi, K., *et al.*: *Ann Nucl Med.*, **23**(6) : 523-531, 2009 doi : 10.1007/s12149-009-0268-y. Epub 2009 May 15.
- 22) Hu, M., Han, A., Xing, L., Yang, W., *et al.*: *Clin Nucl Med.*, **36**(6) : 429-433, 2011 doi : 10.1097/RLU.0b013e3182173810.
- 23) Huang, U. E., Lu, H. I., Liu, F. Y., Huang, Y. J., *et al.*: *J Radiat Res.*, **53**(2) : 306-312, 2012 doi : 10.1269/jrr.11089. Epub 2012 Feb 25.
- 24) Shinya, T., Otomi, Y., Kubo, M., Kinoshita, M., *et al.*: *Ann Nucl Med.*, **33**(6) : 414-423, 2019 doi : 10.1007/s12149-019-01350-z. Epub 2019 Mar 25.
- 25) Yamanaka, M., Shinya, T., Otomi, Y., Kubo, M., *et al.*: *Nucl Med Commun.*, **41**(11) : 1189-1198, 2020 doi : 10.1097/MNM.0000000000001271.
- 26) Cherry, S. R., Badawi, R. D., Karp, J. S., Moses, W. W., *et al.*: *Sci Transl Med.*, **9**(38) : eaaf6169, 2017 doi : 10.1126/scitranslmed.aaf6169.
- 27) Zhang, X., Xie, Z., Berg, E., Judenhofer, M. S., *et al.*: *J Nucl Med.*, **61**(2) : 285-291, 2020 doi : 10.2967/

- jnumed.119.230565. Epub 2019 Jul 13.
- 28) Prajapati, P., Lambert, D. W.: Cancer-associated fibroblasts – Not-so-innocent bystanders in metastasis to bone? *J Bone Oncol.*, **5**(3) : 128-131, 2016 doi : 10.1016/j.jbo.2016.03.008. eCollection 2016 Sep.
- 29) Giesel, F. L., Kratochwil, C., Lindner, T., Marschalek, M. M., *et al.* :  $^{68}\text{Ga}$ -FAP PET/CT : Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med.*, **60**(3) : 386-392, 2019 doi : 10.2967/jnumed.118.215913. Epub 2018 Aug 2.
- 30) Kratochwil, C., Flechsig, P., Lindner, T., Abderrahim, L., *et al.* : *J Nucl Med.*, **60** : 801-805, 2019 doi : 10.2967/jnumed.119.227967. Epub 2019 Apr 6.

## *Positron emission tomography imaging for lung cancer : current status and future prospects*

*Takayoshi Shinya*

*Department of Community Medicine and Medical Science, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The presence of metastasis to lymph node and distant organ before lung cancer treatment has a great impact on the selection of an appropriate treatment strategy and on the prognosis. FDG-PET has been developed as a diagnostic imaging modality that can sensitively detect malignant lesions with accelerated glucose metabolism, and is now widely used not only for the stage diagnosis of lung cancer but also for the diagnosis of recurrence and evaluation of therapeutic effects. Chest CT is a common diagnostic imaging method for N-factor diagnosis, which is important in the diagnosis of lung cancer, but there are many false negatives. FDG-PET is considered to have a better ability to diagnose lymph nodes than CT, but nonspecific FDG accumulation of lymph nodes due to chronic inflammation of the hilum and mediastinum is often observed. Moreover, the presence of micro lymph node metastasis could reduce the ability of diagnosing lymph node metastasis. With the findings on FDG-PET, unexpected lymph node metastasis or distant metastasis may be found in clinical practices, and treatment plan may be changed. In recent years, the development and progress of PET devices such as total-body PET scanner have progressed, and dynamic imaging after FDG administration are in the spotlight. In this review article, I make an introduction for the research and future prospects aimed at clinical practical application, including my experiments.

Key words : PET (positron emission tomography), CT (computed tomography), lung cancer, lung carcinoma, FDG (fluorodeoxyglucose)