

学位論文題名

胃癌における F-18-FDG-PET の検出能の検討

学位論文内容の要旨

【緒言】

F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET) は様々な悪性腫瘍の評価に対し高い有用性が報告されている。しかし、胃癌については頻度が高いにもかかわらず FDG-PET の有用性の報告は少なく、その診断能及び臨床的役割などの評価について不十分である。FDG-PET はすでに一部の施設で健常者を対象に検診目的でも使用され、悪性疾患の発見率の向上が報告されているため、胃癌においても FDG-PET が有効かどうかは重要な事項であり、その有用性の検討は意義あるものとする。そこで今回胃癌における FDG-PET の検出能について検討した。

【対象と方法】

文書で同意の得られた胃癌患者 21 人に北海道大学病院にて FDG-PET を施行した。上部消化管内視鏡、超音波内視鏡(EUS)、コンピュータ断層撮影(CT)を PET 施行前後に施行した。PET による診断能が低いと予想された早期胃癌症例(T1 胃癌症例:TNM 分類に基づく)について別に 5 例 N-butylscopolamine(ブスコパン)を投与下に FDG-PET を施行した。当院で FDG-PET を施行された胃癌以外の悪性腫瘍患者で PET 施行前後に上部消化管内視鏡検査が施行され胃に悪性腫瘍の存在を否定された 10 例を対照群として用いた。全例で PET における胃癌原発巣の検出の有無を視覚的に判定し原発巣の SUV を測定した。ブスコパン PET 群、対照群において健常胃壁の SUV を測定した。通常 PET 群 21 例を対象に深達度、肉眼型、組織型の各項目別に胃癌原発巣の検出率、SUV を検討した。T1 胃癌症例 10 例について通常 PET 群 (5 例)、ブスコパン PET 群 (5 例) に分け胃癌原発巣の検出率、SUV を検討した。通常 PET 群、ブスコパン PET 群、対照群の健常胃壁の SUV について検討した。統計学的解析は chi-square test と Mann-Whitney's test を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

【結果】

通常 PET 群 21 例についての検討で、深達度別の検出率は T1 群が 0/5 で 0%であったが、T2,3,4 群は 14/16 で 87.5%であり両群間に有意差が認められた ($P=0.0003$)。SUV については両群間で有意差は認められなかった(T1 群 SUV 2.95 ± 0.78 , T2,3,4 群 SUV 6.97 ± 4.61 , $P=0.1175$)。肉眼型別では表面型群と 2,3 型群と 4 型群に分け、検出率は表面型は 0/5 で 0%、2,3 型は 9/9 で 100%、4 型は 5/7 で 71.4%だった。表面型群と 2,3 型群、4 型群間で有意差が認められたが ($P=0.0002$, $P=0.0133$)、2,3 型群と 4 型群間では有意差は認められなかった ($P=0.0865$)。SUV については表面型群と 4 型群間では有意差は認められなかった ($P=0.9093$) が、2,3 型群と表面型群、4 型群間では有意差が認められた ($P=0.0126$, $P=0.0172$)。(表面型群 SUV 2.95 ± 0.78 , 2,3 型群 SUV 9.13 ± 4.75 , 4 型群 SUV 4.20 ± 2.68)。組織型別の検出率は分化型群が 6/8 で 75%、未分化型群が 8/13 で 61.5%であり両群間に有意差は認められなかった ($P=0.5251$)。SUV

についても両群間に有意差は認められなかった(分化型群 SUV 8.50 ± 5.56 , 未分化型群 SUV 4.77 ± 2.82 , $P=0.0632$). FDG-PET 陽性群の胃癌原発巣の SUV は陰性群よりも有意に高かった($P=0.0073$, 陽性群 7.64 ± 4.56 , 陰性群 2.71 ± 0.51). 次に T1 胃癌 10 例と対照群 10 例について検討した. 通常 PET 群の検出率が 0/5 で 0%に対し, ブスコパン PET 群の検出率は 3/5 で 60%であり両群間に有意差が認められた($P=0.0384$). 両群間における胃癌原発巣の SUV について検討すると有意差はみられなかった(通常 PET 群 SUV 2.95 ± 0.78 , ブスコパン PET 群 SUV 2.76 ± 0.36 , $P=0.6547$). また, ブスコパン PET 群と通常 PET 群と対照群間の健常胃壁の SUV について検討すると各群間に有意差はみられなかった(ブスコパン PET 群 SUV 2.35 ± 0.59 , 通常 PET 群 SUV 2.95 ± 0.78 , 対照群 SUV 2.46 ± 0.38). しかし, ブスコパン PET 群で PET 陽性だった 3 例(ブスコパン PET 陽性群)の健常胃壁の SUV は通常 PET 群, 対照群よりも有意に低かった(ブスコパン PET 陽性群 SUV 1.69 ± 0.21 , 通常 PET 群 SUV 2.95 ± 0.78 , 対照群 SUV 2.46 ± 0.38). 対照群において全例で胃に異常所見は認められなかった.

【考察】

今回の研究で通常 FDG-PET では早期胃癌の検出は困難であるが, 進行胃癌の検出には高い診断能が期待できることが明らかになった. 進行胃癌において肉眼型で細分化すると 2,3 型では検出率は 100%であり, 4 型では 71.4%であり 4 型の SUV は 2,3 型と比べ有意に低く, PET における診断能が 2,3 型より劣ることが示唆された. Berger らは FDG の腫瘍への集積は癌細胞内に含まれる粘液量に負の相関があり, 細胞密度に正の相関があると報告しているが, 4 型は 2,3 型に比べ細胞密度が低く, 構成癌細胞も粘液を多く含む印環細胞癌などの占める頻度が高いことから FDG 集積が 2,3 型に比べ低下し, 診断能の低下につながると考えられた. 組織型については上記の理由につき分化型と未分化型では分化型が検出率, SUV とともに高くなる可能性が考えられたが今回の研究ではいずれも有意差は認められなかった. その理由として症例数が少ないことや深達度の差を考慮していないことなどが考えられる. 早期胃癌が検出できない理由として, サイズが小さいことや厚みがないこと, SUV が低いことなどが考えられる. 従って背景胃の生理的 FDG 集積を低下させることができれば PET の早期胃癌診断能が向上する可能性があると考えられる. Stahl らは N-butylscopolamine 投与にて消化管の FDG 集積が低下すると報告している. 早期胃癌を対象にした検討ではブスコパン PET 群で検出率が有意に向上する結果であり, 通常 PET 群間で原発巣の SUV に有意差はなかったが, ブスコパン PET 陽性群の健常胃壁の SUV は通常 PET 群, 対照群よりも有意に低くブスコパン投与により胃の蠕動を抑制し, 健常胃壁の SUV を低下させることで早期胃癌の診断能を向上できる可能性が示唆された.

【結語】

FDG-PET は進行胃癌に対しては高い診断能を有したが早期胃癌の診断は困難であった. また, ブスコパン PET にて早期胃癌の検出能の向上が認められることから, 更なる新しい工夫により FDG-PET で早期胃癌も診断できる可能性が示唆された.

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博
副 査 教 授 玉 木 長 良
副 査 教 授 宮 坂 和 男

学 位 論 文 題 名

胃癌における F-18- FDG- PET の検出能の検討

F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET) は様々な悪性腫瘍の評価に対し高い有用性が報告されているが、胃癌についての有用性の報告は少なく、その診断能及び臨床的役割などの評価について不十分である。そこで申請者は胃癌における FDG-PET の検出能について検討した。

文書で同意の得られた胃癌患者 21 例に北海道大学病院にて FDG-PET を施行した (通常 PET 群)。早期胃癌症例について別に 5 例 N-butylscopolamine (ブスコパン) を投与下に FDG-PET を施行した (ブスコパン PET 群)。当院で FDG-PET を施行された胃癌以外の悪性腫瘍患者で胃に悪性腫瘍の存在を否定された 10 例を対照群として用いた。全例で PET における胃癌原発巣の検出の有無を視覚的に判定し原発巣の SUV を測定した。通常 PET 群を対象に深達度、肉眼型、組織型の各項目別に胃癌原発巣の検出率、SUV を検討した。早期胃癌症例について通常 PET 群、ブスコパン PET 群に分け胃癌原発巣の検出率、SUV を検討した。通常 PET 群、ブスコパン PET 群、対照群の健常胃壁の SUV について検討した。

通常 PET 群についての検討で、深達度別の検出率は T1 群が 0/5 で 0%、T2,3,4 群は 14/16 で 87.5% であり有意に T2,3,4 群が高かった。SUV については両群間で有意差は認められなかった (T1 群 SUV 2.95 ± 0.78 , T2,3,4 群 SUV 6.97 ± 4.61)。肉眼型別では検出率は表面型は 0/5 で 0%、2,3 型は 9/9 で 100%、4 型は 5/7 で 71.4% だった。検出率は表面型群が 2,3 型群、4 型群に比べ有意に低かった。SUV については 2,3 型群が表面型群、4 型群に比べ有意差に高かった (表面型群 SUV 2.95 ± 0.78 , 2,3 型群 SUV 9.13 ± 4.75 , 4 型群 SUV 4.20 ± 2.68)。組織型別の検出率は分化型群が 6/8 で 75%、未分化型群が 8/13 で 61.5% であり両群間に有意差は認められなかった。SUV についても両群間に有意差は認められなかった (分化型群 SUV 8.50 ± 5.56 , 未分化型群 SUV 4.77 ± 2.82)。次に T1 胃癌 10 例と対照群 10 例について検討した。通常 PET 群の検出率が 0/5 で 0% に対し、ブスコパン PET 群の検出率は 3/5 で 60% であり検出率はブスコパン PET 群が有意に高かった。胃癌原発巣の SUV については両群間で有意差は認められなかった (通常 PET 群 SUV 2.95 ± 0.78 , ブスコパン PET 群 SUV 2.76 ± 0.36)。また、ブスコパン PET 群と通常 PET 群と対照群間の健常胃壁の SUV について検討すると各群間にいずれも有意差は認められなかった (ブスコパン PET 群 SUV 2.35 ± 0.59 , 通常 PET 群 SUV 2.95 ± 0.78 , 対照群 SUV 2.46 ± 0.38)。しかし、ブスコパン PET 群で PET 陽性だった 3 例 (ブスコパン PET 陽性群) の健常胃壁の SUV は通常 PET 群、対照群より有意に低かった (ブスコパン PET 陽性群 SUV 1.69 ± 0.21 , 通常 PET 群 SUV 2.95 ± 0.78 , 対照群 SUV 2.46 ± 0.38)。

今回の研究で通常 FDG-PET では早期胃癌の検出は困難であるが、進行胃癌の検出には高い診断能が期待できることが明らかになった。早期胃癌を対象にした検討ではブスコパン PET 群で検出率が有意に向上する結果であり、ブスコパン PET 陽性群の健常胃壁の SUV は通常 PET 群、対照群よりも有意に低くブスコパン投与により胃の蠕動を抑制し、健常胃壁の SUV を低下させることで早期胃癌の診断能を向上できる可能性が示唆された。

公開発表後、副査宮坂教授から胃癌における PET 診断について偽陽性は存在したのか、胃癌原発巣の肉眼型の差により検出率が大きく異なる理由はなぜか、早期胃癌の検出率を向上するための新たな工夫はあるのかとの質問があった。副査玉木教授から過去に動物実験においてブスコパン投与で消化管の FDG 集積が低下しなかったとの報告があるが今回それとは異なった結果が出た理由はなにか、胃癌原発巣と胃癌転移巣の FDG 集積に相関はあるのか、将来的に FDG-PET は早期胃癌の診断についても使えるようになるのかとの質問があった。主査浅香教授からブスコパン投与にて 4 型胃癌の診断能についても向上するのか、4 型胃癌における FDG-PET の検出能の向上のためにブスコパン以外の新しい工夫はあるのか、SUV 値による診断より医師の視覚による診断のほうが優れている理由はなにか、将来的に医師の視覚による主観的な診断よりも優れた客観的な診断法は確立されるのかとの質問があった。これらに対し申請者は、今回の研究結果と過去の文献を引用し、概ね適切に回答した。

本研究は、FDG-PET で進行胃癌を高率に検出しえること、ブスコパン投与下 FDG-PET では通常 FDG-PET に比べ有意に早期胃癌の検出能が向上することを明らかにし、将来臨床応用の可能性を示唆する結果と思われた。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。