

博士(医学) 鐘ヶ江 香久子

学位論文題名

Comparison of MET-PET and FDG-PET for differentiation between benign lesions and lung cancer in pneumoconiosis

(塵肺患者における良性病変と肺癌の鑑別を目的とした  
C-11標識メチオニンおよびF-18標識フルオロデオキシグルコースを  
用いたPETの有用性の比較検討)

学位論文内容の要旨

背景

塵肺から肺癌が発生しやすいことは知られているが、塵肺結節と発生してきた肺癌を区別することは、胸部単純写真やCT等これまでの画像診断上容易ではない。悪性腫瘍での糖代謝の亢進を反映した $2-[^{18}\text{F}]\text{-fluoro-deoxy-D-glucose}$  (FDG)を用いたFDG-PETや蛋白合成を反映したL-methyl-[ $^{11}\text{C}$ ]-methionine (MET)を用いたMET-PETは腫瘍検出に用いられるが、感染や肉芽といった非腫瘍巣への集積が偽陽性として知られており、臨床的に肺癌と塵肺結節の区別が困難で診断に苦慮している施設が多い。

I. 目的

METとFDGの塵肺結節と肺癌における集積を定量的にprospectiveに比較評価して、薬剤集積の定量評価が塵肺結節と肺癌の鑑別における診断能を改善するか、その有用性を検討する。

II. 方法

対象患者は岩見沢労災病院で塵肺の評価がなされた患者より選択された26例の塵肺患者で、prospectiveに北海道大学病院で検査を施行した。FDG-PETとMET-PETを施行する際、この26例の患者を2つのグループに分けた。第1のグループは男性15例の肺癌の疑われた患者群で、13例は増大結節、1例は血痰が認められ、1例は喀痰細胞診陽性であった。第2は、長期の経過観察で悪性の疑いのないことが確認されている男性11例の塵肺患者から成るグループで、対照群とした。MET-PETとFDG-PETは同日に施行した。FDG投与まで最低6時間以上の絶食とした。MET-PETはMET投与後15-20分後から撮像を開始し、終了後FDGを投与して40-60分後にFDG-PET撮像を開始した。

METとFDGの集積程度の指標としては、maximum standardized uptake value ( $\text{SUV}_{\max}$ )を使用した。結節のサイズはCT画像で計測した最大径を用いた。対照群の塵肺結節におけるFDGとMETの集積の違い、また3cm以下の結節における肺癌と塵肺結節の集積の違いに対してノンパラメトリックテスト(Mann-Whitney U-test)を用いて有意差の検定を行った。 $P<0.05$ を統計学的に有意とした。

### III. 結果

11例の対照群の39の塵肺結節のサイズとFDGとMETの集積程度( $SUV_{max}$ )を比較した。FDGとMET共に結節サイズが大きくなるにつれ両薬剤の集積は強く認められ、有意な相関が認められた(MET;  $r=0.771$ 、FDG;  $r=0.903$ )。また両薬剤の比較では、塵肺結節でのMETの $SUV_{max}$ はFDGと比較し有意に低かった。

肺癌の疑われた患者群の19結節中5例5結節で最終的に肺癌が確認された。2例が腺癌、1例が扁平上皮癌、1例が小細胞癌、1例が大細胞癌であった。残り10例の14結節は良性病変であり、3結節は肺炎、11結節は短期間で増大した塵肺結節であった。

肺癌と確定された5例中3cm以下でなおかつ集積亢進として認められた3例につき、対照群の同様の3cm以下のサイズの塵肺結節の集積と比較した。METの肺癌への集積の $SUV_{max}$ は $3.48 \pm 1.18$ (mean $\pm$ SE)であるのに対して塵肺結節では $1.48 \pm 0.08$ ( $P<0.01$ )、同様にFDGの肺癌への集積の $SUV_{max}$ は $7.12 \pm 2.36$ であるのに対して塵肺結節では $2.85 \pm 0.24$ ( $P<0.05$ )と肺癌で有意に高かった。

悪性病変のない対照群の塵肺患者の塵肺結節の $SUV_{max}$ の平均値を3cm以下とそれ以上のサイズで分け、診断基準を作成した。3cm以下の小さな塵肺結節におけるFDGの $SUV_{max}$ の平均値は $2.85 \pm 0.93$ (SD)、METでは $1.48 \pm 0.31$ であった。3cm以上のサイズではそれぞれ $5.56 \pm 2.00$ 、 $2.34 \pm 0.84$ であった。これに基づいたFDGとMETのsensitivityはそれぞれ60%(3/5)、80%(4/5)、specificityは100%(14/14)、93%(13/14)、accuracyは90%(17/19)、90%(17/19)、positive predictive valueは100%(3/3)、80%(4/5)、negative predictive valueは88%(14/16)、93%(13/14)であった。

### IV. 考察

FDGが炎症細胞へも腫瘍と同程度の強い集積を示すことは一般に知られているが、これまで動物実験によりMETは炎症への集積がFDGより少ないことが報告されている。塵肺結節はゆっくりとした持続する線維性進行性の炎症性変化であり、マクロファージや結核に認められるような肉芽腫で構成されている。故に、我々はまずこれらの2つのPET薬剤の塵肺結節への集積が炎症、肉芽細胞の量によると考え、サイズ依存性であると仮定した。この仮定につき検討したところ、対照群では塵肺結節のサイズとFDGおよびMETの集積( $SUV_{max}$ )との間に有意な相関が認められることが確認され、METの集積は悪性腫瘍だけでなく炎症にも認められること、今回の評価対象となっている塵肺結節のような生涯持続し続ける慢性の肉芽腫性炎症性病変では結節のサイズが大きいほどMETの集積は強く認められ偽陽性の原因となること、その集積の程度はFDGより低いことが臨床症例から確認できた。次にこの対照群の塵肺結節への2つの薬剤集積程度を基として基準値を作成し肺癌疑いの群の結節を評価したところ、両薬剤とも塵肺結節と肺癌への集積を区別できる可能性が示唆された。

我々は当初本研究の対象とした塵肺患者の腫瘍の評価にはFDGよりもMETの方が優れると予測していた。しかし今回の結果では、METも腫瘍への集積が認められるが、小さな肺癌の場合は肺癌やリンパ節転移への集積程度はFDGより低く、所見が明瞭でないことも多いことからメリットは少ない事が判明した。しかしMET-PETには、FDG-PETとは異なり糖尿病による高血糖に起因する腫瘍への集積低下の影響をうけない利点があり、また1例のみではあるが結節のサイズが大きい場合はMETの方が情報量が多くなる可能性が示唆された。それに対し、FDGは小さな肺癌やリンパ節転移への集積はMETより強いので判別しやすく、遠隔転移や、合併する他の悪性腫瘍検出でき、治療方針の変更がありうる利点があった。

### V. 結語

今回の研究により、塵肺結節への両薬剤の集積にはサイズ依存性の傾向があり、定量的に評価することによって塵肺結節のサイズ相応の集積以上のFDG、METの強い集積が認められた場合は肺癌の存在が強く疑われることを明らかにした。

# 学位論文審査の要旨

主査教授 西村正治

副査教授 白土博樹

副査教授 玉木長良

## 学位論文題名

### Comparison of MET-PET and FDG-PET for differentiation between benign lesions and lung cancer in pneumoconiosis

(塵肺患者における良性病変と肺癌の鑑別を目的とした  
C-11標識メチオニンおよびF-18標識フルオロデオキシグルコースを  
用いたPETの有用性の比較検討)

本研究の目的はMETとFDGの塵肺結節と肺癌における集積を定量的にprospectiveに比較評価して、薬剤集積の定量評価が塵肺結節と肺癌の鑑別における診断能を改善するか、その有用性を検討することである。

対象患者は岩見沢労災病院で塵肺の評価がなされた患者より選択された26例の塵肺患者で、prospectiveに北海道大学病院で検査を施行した。FDG-PETとMET-PETを施行する際、この26例の患者を2つのグループに分けた。第1のグループは男性15例の肺癌の疑われた患者群で、13例は増大結節、1例は血痰が認められ、1例は喀痰細胞診陽性であった。第2は、長期の経過観察で悪性の疑いのないことが確認されている男性11例の塵肺患者から成るグループで、対照群とした。METとFDGの集積程度の指標としては、maximum standardized uptake value ( $SUV_{max}$ )を使用した。結節のサイズはCT画像で計測した最大径を用いた。対照群の塵肺結節におけるFDGとMETの集積の違い、また3cm以下の結節における肺癌と塵肺結節の集積の違いに対してノンパラメトリックテスト(Mann-Whitney U-test)を用いて有意差の検定を行った。P<0.05を統計学的に有意とした。

11例の対照群の39の塵肺結節のサイズとFDGとMETの集積程度( $SUV_{max}$ )を比較した。FDGとMET共に結節サイズが大きくなるにつれ両薬剤の集積は強く認められ、有意な相関が認められた(MET;  $r=0.771$ 、FDG;  $r=0.903$ )。また両薬剤の比較では、塵肺結節でのMETの $SUV_{max}$ はFDGと比較し有意に低かった。肺癌の疑われた患者群の19結節中5例5結節で最終的に肺癌が確認された。2例が腺癌、1例が扁平上皮癌、1例が小細胞癌、1例が大細胞癌であった。残り10例の14結節は良性病変であり、3結節は肺炎、11結節は短期間で増大した塵肺結節であった。肺癌と確定された5例中3cm以下でなおかつ集積亢進として認められた3例につき、対照群の同様の3cm以下のサイズの塵肺結節の集積と比較した。METの肺癌への集積の $SUV_{max}$ は $3.48 \pm 1.18$ (mean $\pm$ SE)であるのに対して塵肺結節では $1.48 \pm 0.08$ (P<0.01)、同様にFDGの肺癌への集積の $SUV_{max}$ は $7.12 \pm 2.36$ であるのに対して塵肺結節では $2.85 \pm 0.24$

( $P < 0.05$ ) と肺癌で有意に高かった。悪性病変のない対照群の塵肺患者の塵肺結節の  $SUV_{max}$  の平均値を 3 cm 以下とそれ以上のサイズで分け、診断基準を作成した。3 cm 以下の小さな塵肺結節における FDG の  $SUV_{max}$  の平均値は  $2.85 \pm 0.93$  (SD)、MET では  $1.48 \pm 0.31$  であった。3 cm 以上のサイズではそれぞれ  $5.56 \pm 2.00$ 、 $2.34 \pm 0.84$  であった。これに基づいた FDG と MET の sensitivity はそれぞれ 60% (3/5)、80% (4/5)、specificity は 100% (14/14)、93% (13/14)、accuracy は 90% (17/19)、90% (17/19)、positive predictive value は 100% (3/3)、80% (4/5)、negative predictive value は 88% (14/16)、93% (13/14) であった。

FDG が炎症細胞へも腫瘍と同程度の強い集積を示すことは一般に知られているが、これまで動物実験により MET は炎症への集積が FDG より少ないことが報告されている。塵肺結節はゆっくりとした持続する線維性進行性の炎症性変化であり、マクロファージや結核に認められるような肉芽腫で構成されている。故に、我々はまずこれらの 2 つの PET 薬剤の塵肺結節への集積が炎症、肉芽細胞の量によると考え、サイズ依存性であると仮定した。この仮定につき検討したところ、対照群では塵肺結節のサイズと FDG および MET の集積 ( $SUV_{max}$ ) との間に有意な相関が認められることが確認され、MET の集積は悪性腫瘍だけでなく炎症にも認められること、今回の評価対象となっている塵肺結節のような生涯持続し続ける慢性の肉芽腫性炎症性病変では結節のサイズが大きいほど MET の集積は強く認められ偽陽性の原因となること、その集積の程度は FDG より低いことが臨床症例から確認できた。次にこの対照群の塵肺結節への 2 つの薬剤集積程度を基として基準値を作成し肺癌疑いの群の結節を評価したところ、両薬剤とも塵肺結節と肺癌への集積を区別できる可能性が示唆された。今回の結果では、塵肺結節への両薬剤の集積にはサイズ依存性の傾向があり、定量的に評価することによって塵肺結節のサイズ相応の集積以上の FDG、MET の強い集積が認められた場合は肺癌の存在が強く疑われることが示唆された。

口頭発表の後に、白土教授より塵肺結節のサイズと  $SUV_{max}$  との相関についてこれまで報告されているのか、直線関係なのか、部分容積効果の影響はどうか、MET の集積が低いのに核種の違いによる影響はないのか、小さなサイズの結節の診断には MET は不要と考えてよいかについて、西村教授よりなぜ MET を含む 2 核種で検討したのか、なぜ MET による評価が期待とは異なったのか、肺癌におけるサイズと  $SUV_{max}$  の関係はどうか、肺門あるいは縦隔リンパ節についての検討はなされたのかについて、玉木教授より今回の診断基準を用いた場合の前向き研究の可能性について、小さいサイズの結節にはどの薬剤を使うのが妥当かについての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は、臨床結果や病理、薬剤動態、文献を引用し、概ね妥当な回答を行なった。

この論文は、塵肺結節の集積程度に初めて一定の傾向を見出し塵肺患者に合併してきた肺癌の評価の基準となるデータを示したものであり、画像診断上の問題を解決する一助となることで高く評価され、今後肺癌の早期検出への利用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。