

クリニカルカンファレンス4 婦人科腫瘍の新たな診断法

1) PET 検査の有用性と問題点

座長：新潟大学
田中 憲一

東海大学医学部附属大磯病院
村上 優

札幌医科大学
斎藤 豪

はじめに

FDG-PET 検査はグルコースにフッ素 F18 をサイクロトロンで合成した放射性物質 FDG (18F-Fluorodeoxyglucose) を投与し、PET 機器により体内の糖代謝分布を画像化した機能的画像検査である (Functional Imaging)。1994 年日本で PET 検査が検診に応用され、その有効性から現在では世界に広がりつつある¹⁾。2002 年には FDG-PET 検査が 12 疾患に保険適用となり、2003 年 PET/CT 検査装置が薬事法で承認された。FDG-PET 検査と CT 検査が同時にできる PET/CT 検査の導入により腫瘍部位が正確となり診断率はきわめて向上した。たとえば肺がんの診断率は FDG-PET 検査で 40%、CT 検査 58% であったが PET/CT 検査により 88% まで改善した²⁾。2005 年には FDG デリバリーシステム (FDG の配送) が開始されサイクロトロン設備がなくても PET 検査が可能となり、2006 年子宮がん・卵巣がんが保険適用となり婦人科でも使いやすくなった。悪性リンパ腫の治療診断基準に PET 検査が導入されるなど、この 10 年 PET 検査の進歩はめざましいものがある。

日本国内の PET 施設は FDG デリバリーシステムにより PET/CT 設備が容易になり、2008 年で 249 施設と急速に普及し使いやすくなった。しかし日本アイソトープ協会による PET 検査疾患別報告書 (2007 年) では婦人科疾患の PET 検査数は少なく、わずか全体の 5.5%、845 件にとどまっている³⁾。婦人科疾患で多いのは子宮癌だが PET 検査件数の 3.2% を占めて第 9 位、卵巣癌は 2.3% 第 11 位といずれも極めて少ない PET 検査使用件数である。一方米国 PET 腫瘍登録 (NOPR: National Oncologic PET Registry) 報告⁴⁾ では、米国内 1,368 施設で 81,951 件の PET 検査が実施されこのうち婦人科疾患は 8,362 件と 10.2% を占めていた。婦人科疾患では卵巣がんの PET 検査件数が 4,509 件で婦人科疾患の 53.9% を占め最も多く、次に子宮体癌、子宮頸癌の順であった。NOPR 報告で興味深いことは PET 検査結果より 38% の症例で実際に治療方針が変更されたことである。30% は経過観察から治療へ、8% は治療から経過観察に変更されていた。疾患別の治療方針変

Clinical Impact of PET in Gynecological Malignancies

Masaru MURAKAMI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokai University Oiso Hospital, Kanagawa

Key words: FDG-PET · PET/CT · Pitfall

更率では卵巣癌が41.4%と大変高く子宮体癌36.5%子宮頸癌32.7%であった。婦人科における PET 検査の臨床的有用性は治療方針変更例が32~41%あった事実が物語っている。2009年4月3日米国保険機構(CMS: U.S. for Medicare and Medicaid Services)はNOPR 報告より、卵巣癌など保険適応疾患の拡大を決定したので今後さらに PET 検査が使用されるであろう。日本でも PET/CT 検査の使用が多くなり、より患者に適した治療方法がなされ患者の QOL に寄与することが期待される。

FDG-PET 検査画像診断の基本

FDG-PET 検査は、体内の糖代謝機能を全身画像化した検査である。一般にがん細胞は正常細胞に比較して3~8倍グルコースを取り込む事が証明されており、がん細胞部位を FDG の集積として画像化したのが FDG-PET 検査である。PET 検査において FDG の取り込みには次のような3つの因子が関与する。

①単位容積あたりの細胞数と細胞分裂速度に相関：

腫瘍の悪性度に FDG の集積は相関する。高分化癌よりは未分化癌が FDG の集積は強くなる。また腺癌よりは扁平上皮癌、さらに小細胞癌のほうが FDG の集積が強い。一方悪性度の低い卵巣境界悪性腫瘍や細気管支肺胞上皮癌(BAC)は FDG の集積が少なく PET 検査では偽陰性例となることが多い。

②活動の程度：

腫瘍や正常組織において活動が活発なほど FDG を多く取り込み強い集積として画像化される。正常組織でもマラソンなど激しい運動後の骨格筋、おしゃべりした後の声帯でも FDG が強く集積する。また腸蠕動が亢進しているときには FDG が集積し骨盤内再発腫瘍と誤診することがある。PET 検査前には十分な身体的安静が必要である。

③画像化には腫瘍サイズ1cm 以上が必要：

部分容積効果(partial volume effect)と PET 機器の空間分解能(4~5mm)より、1cm 未満では PET 検査偽陰性となることが多く、卵巣がん再発によくみられる広汎な腹膜播種病変で腫瘍径が米粒のようなときには偽陰性となりやすい。

これら三要因を具体的臨床でよく遭遇する偽陰性・偽陽性例として以下に列挙した。

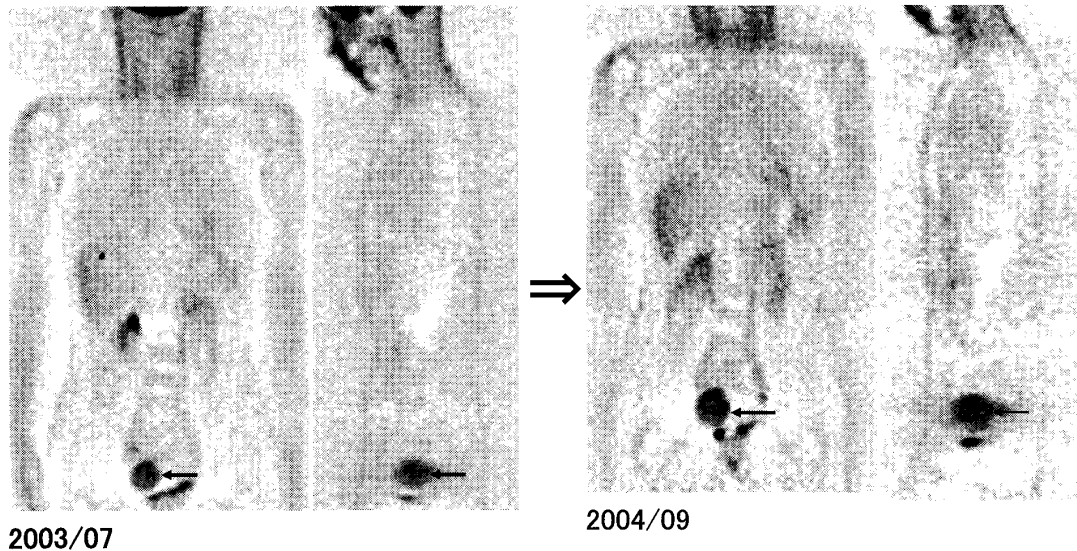
〈PET 偽陰性になりやすい症例〉

1. 腫瘍径が1cm 以下
2. グルコース-6-リン酸酵素が多い場合：肝臓がん
3. 高血糖状態：糖尿病
4. 細胞成分が少ない腫瘍：卵巣粘液のう胞腺癌など
5. 尿路に接している場合：膀胱癌、前立腺癌
6. 悪性度の低い腫瘍：卵巣境界悪性腫瘍など

〈PET 偽陽性になりやすい症例〉

1. 急性炎症
2. 慢性炎症・膿瘍・結核・サルコイドーシス
3. 慢性甲状腺炎・唾液腺腫瘍・良性骨腫瘍
4. 腸管蠕動亢進・大腸炎・人工肛門部位・大腸ポリープ(13mm 以上で90%陽性)
5. 月経時子宮内膜・排卵期卵巣・授乳中乳腺
6. 子宮筋腫・子宮内膜症
7. 良性卵巣腫瘍(チョコレート嚢腫・奇形腫)

PET 検査は CT・MRI 検査などの形態画像検査と異なり機能的画像検査のため患者の



(図) FDG-PET 陽性子宮筋腫症例

生理的状态に大きく影響される。正確な診断のためには上記三要因を常に考えて判定する必要がある。

子宮悪性腫瘍における PET 検査の役割

原発性腫瘍における PET 検査の術前診断としての役割には①良性・悪性腫瘍の鑑別診断、②腫瘍の進展・転移部位の同定がある。しかし子宮がんの場合には術前組織採取が容易であり診断が確定されている場合が多いので、良悪性の診断に PET 検査が利用されるのは稀である。子宮頸癌 IB1期以上120例の prospective study では PET 検査感度100%の報告⁶⁾や、健康診断として PET 検査が行われ閉経後女性の子宮体癌を検出という報告はあるが、いずれも1cm 以上の腫瘍でなければ PET 検査では検出困難であり、早期がんの多い本邦での PET 検査適応は少ない。腫瘍の進展度に関しても PETCT 検査より MRI 検査のほうが精度は高く情報量が多い。しかし進行がんにおいては、遠隔転移の検出に全身を一度に FDG の集積として画像化できる PET 検査は他の画像検査より有用である。特にリンパ節の転移検出率は感度56~100%、特異度92~100%、最近の PETCT 検査ではさらに診断率は向上してきている。しかし1cm 以下の転移リンパ節は PET 検査では検出できないことがあるので PET 検査陰性を根拠にリンパ節郭清術を省略はできない。

子宮筋腫の FDG 集積について

悪性度の高い子宮肉腫では PET 検査が感度100%で PET 検査が有効の報告⁶⁷⁾は多いが、問題は子宮筋腫でも FDG の集積がみられることである。我々は健康女性における PET 偽陽性頻度を検討し0.1%と報告している⁸⁾。自覚症状のない検診目的女性2,193人に FDG-PET 検査と骨盤 MRI 検査を行いその後3年間経過観察した。子宮筋腫が検診者の25.8%に認められ、筋腫の0.5%に PET 検査が偽陽性(図)となりさほど多くない頻度であった。一方自覚症状があり婦人科外来を受診した子宮筋腫患者での検討も行った。外来子宮筋腫患者のなかで、強い変性所見など悪性を疑った症例に PET 検査を行ったところ20%と高頻度に PET 検査偽陽性となった。その FDG 集積子宮筋腫を分析してみると、筋腫の大きさは3~30cm、変性所見も全くないものから強いものまで多様であった。年

(表) 悪性腫瘍初回治療後の PET 検査

	症例数	PET 陽性	偽陽性
子宮頸部悪性腫瘍	26(13%)	14	0
子宮体部悪性腫瘍	30(15%)	17	2
卵巣悪性腫瘍	141(72%)	65	7
計	197(100%)	96	9

適応：腫瘍マーカーや画像検査で再発が疑われるも確定診断の得られない例

期間：1997年1月から2006年8月(その後2年間経過観察)

FDG-PET 検査の189回, PETCT 検査の28回

東海大学

年齢も42～58歳と閉経後でも FDG 集積子宮筋腫は存在した。FDG の集積の強さを示す SUV 最大値も4～31と変動が大きく、子宮筋腫と子宮肉腫を PET 検査で術前鑑別することは困難であった。FDG 集積子宮筋腫の対策としては、必ず骨盤 MRI 検査を追加し腫瘍の局在と性状を確認して慎重に経過観察し、さらに3カ月後に PET 検査を再検する必要がある⁹⁾。また PET 検査時には生理時期を避け必ず骨盤から撮影開始して膀胱への FDG 集積をできるだけ抑制し、delayed scan も加えると情報量が多くなり診断の参考になる。変性の無い3cm 大の小さな筋腫でも強く FDG 集積を認めることがあり、FDG の集積だけでは手術適応にならない。

卵巣悪性腫瘍における PET 検査の役割

排卵期卵巣や良性卵巣腫瘍(チョコレート嚢腫など)でも FDG の集積を認め、一方では粘液性癌などで偽陰性となることがあり、術前卵巣がんで PET 検査の有用性は低い。PET 検査を追加しても卵巣腫瘍に関しては開腹しなければ良性・悪性の判定はできない。しかし卵巣腫瘍周囲臓器の浸潤や横隔膜下転移など遠隔転移の検出には PETCT 検査は優れている。術前 PET 検査の役割は進行がんにおけるリンパ節転移や遠隔転移の検索である。さらに PET 検査が得意とするところは再発癌の検出である。卵巣癌に限らず各疾患において PET 検査の導入により約半数に再発の確定診断が可能となった(表)。しかし PET 陽性例の9%は偽陽性であり再発の診断は慎重を要する。卵巣癌初回治療後外来定期検査で腫瘍マーカーの再上昇例や CT・MRI 検査で再発の確定診断の得られない90例に PET 検査を加えることにより42例に再発部位を同定できたことを我々は報告¹⁰⁾している。しかし再発46例中4例は PET 検査でも検出できず偽陰性率8.7%という結果であった。その4例は腹腔内再発2例、後腹膜リンパ節転移2例でいずれも大きさ1cm 以下の再発腫瘍であり PET 検査の限界を示している。腫瘍マーカー CA125との関連を検討したところ PET 陽性再発時 CA125値は中央値68u/mL と比較的早期に再発を検出していることがわかった。しかし CA125の再上昇前に PET 検査で再発を検出できたのは19.5%にとどまった。よって腫瘍マーカーと PET 検査を併用することが大切で、これにより再発の97.8%を検出できる。一般に PET 検査は粘液性癌の検出に弱いといわれているが、再発卵巣がんでは組織型による PET 検出率に差は認めていない。

まとめ

術前腫瘍における良性・悪性腫瘍鑑別としての PET 検査は、婦人科において有用性は

低い。しかしリンパ節転移や遠隔転移、さらに再発部位の検出には PET 検査は有用である。特に一度に全身撮影して転移部位を画像化できる利点は大きい。PET 検査により再発部位が局所再発か否かを診断することは、治療方針(手術・放射線・化学療法の選択)と患者 QOL に影響してくる。しかし PET 検査で早期再発発見し治療することが、その後の生存期間延長に寄与しているかは未だ不明である。また治療効果判定や予後診断としての PET 検査が有用であるという報告もあるが、PET 検査時期を含め今後の検討課題である。PET 検査は糖代謝を画像化した唯一の機能検査であり、正確な診断には常に偽陰性・偽陽性例が存在することを認識する必要がある。特に再発の確定診断は PET 検査報告書だけに頼らず総合的に判定することが肝要である。

共同研究者

宮本 壮, 前田大伸, 信田政子, 菊池公孝, 飯田哲士, 塚田ひとみ, 渡辺未央, 井面昭文, 安井 功, 石黒葉子, 篠塚孝男, 安田政実, 梶原 博, 安田聖栄, 井出 満, 鈴木 豊, 正津 晃

《参考文献》

1. Yasuda S, Ide M, Fujii H, Nakahata T, Mochizuki Y, Takahashi W, Shohtsu A. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Brit J Cancer* 2000; 83: 1607—1611
2. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, Schulthess GK, Steinert HC. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500—2507
3. 日本核医学学会 PET 核医学委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告 第5報. *Isotope News* 2008; 12: 29—32
4. Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, Liu D, Gareen IF, Hunt ED, Coleman RE. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: Findings of the national oncologic PET registry. *J Nucl Med* 2008; 49: 1928—1935
5. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, Nedergaard L, Hojgaard L, Engelholm SA. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study. *Gynecologic Oncology* 2007; 106: 29—34
6. 村上 優, 塚田ひとみ, 飯田哲士, 佐分義之, 信田政子, 平澤 猛, 前田大伸, 村松俊成, 小井戸茂, 宮本 壮, 斎藤 緑, 山下詠子, 梶原 博, 安田政実, 安田聖栄, 井出 満, 篠塚孝男. 子宮筋腫と子宮肉腫における FDG-PET の有効性. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2006; 24: 41—47
7. Murakami M, Tsukada H, Shida M, Watanabe M, Maeda H, Koido S, Hirasawa T, Muramatsu T, Miyamoto T, Nasu S, Yasuda S, Kajiwara H, Yasuda M, Ide M. Whole-body positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET) for detection of recurrence in uterine sarcomas. *Inter J Gynecol Cancer* 2006; 16: 854—860
8. Tsukada H, Murakami M, Shida M, Kikuchi K, Watanabe M, Yasuda S, Suzuki Y. ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake for uterine leiomyomas in healthy women.

Clinical Imaging 2009 (In press)

9. Shida M, Murakami M, Tsukada H, Ishiguro Y, Kikuchi K, Yamashita E, Kajiwara H, Yasuda M, Ide M. F-18 fluorodeoxyglucose uptake in leiomyomatous uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 285—290
10. Murakami M, Miyamoto T, Iida T, Tsukada H, Watanabe M, Shida M, Maeda H, Nasu S, Yasuda S, Yasuda M, Ide M. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 99—107