

《原 著》

全身 PET によるがんスクリーニングの試み

安田 聖栄* 井出 満* 高木 繁治* 正津 晃*

要旨 全身 PET でがんのスクリーニングを試みている。1 年 3 か月間に 1,105 名に計 1,138 回検査を施行した。2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose (FDG) を 260~370 MBq 静注後 45~60 分に骨盤から上頸部の範囲の emission scan を施行した。PET で肺癌 2 例、大腸癌 2 例、乳癌・甲状腺癌・胃癌・腎癌・悪性リンパ腫各 1 例の計 9 例 (0.81%) が発見された。悪性リンパ腫以外は手術が行われ、全例でリンパ節転移は認められなかった。前立腺癌 3 例、膀胱癌 1 例、大腸腺腫内癌 2 例は PET で偽陰性であった。サルコイドーシス、慢性甲状腺炎、肺結核腫、耳下腺 Warthin 腫瘍、慢性副鼻腔炎の各 1 例が偽陽性であった。心筋の FDG 高集積により画像に artifact が生じる場合があった。また腸管への FDG 集積は読影で注意を要した。

今回の検討から全身 PET により種々の臓器の悪性腫瘍が治癒切除可能な段階で発見できると考えられた。

(核医学 33: 1065-1071, 1996)

I. はじめに

PET によるがんの診断は著しく進歩した。まず種々のがんでは診断精度の高いことが示されている¹⁾。また従来は限られた臓器が検査対象であったが、最近の全身 PET 装置では一度に多臓器の検索が可能となった。さらに吸収補正のための transmission scan を省略してもがんの検出が可能であることも示されている^{2,3)}。

従来 PET は有病者を対象に施行されてきたが、全身 PET はがんのスクリーニングに適用できる可能性がある。著者らは全身 PET をはじめて健常者のがんのスクリーニングに用いた。これまで多数

の健常者に PET が行われたことはなく、興味ある知見も得られた。今回、初期の結果をまとめ、全身 PET によるがんスクリーニングの可能性について考察した。

II. 対象と方法

平成 6 年 9 月に PET 検査を開始し、平成 7 年 12 月までに 1,105 名に計 1,138 回の検査を行った。男性 728 名、女性 377 名で、初回検査時の年齢は 26~84 歳 (平均 52 歳) であった。大多数の症例では、同時に胸部レントゲン、腹部超音波、胸部ヘリカル CT、血液、尿、免疫学的便潜血検査、直腸診 (男性)、乳房触診 (女性) を行った。

^{18}F は H_2^{18}O を target とし、負イオン加速方式の小型サイクロトロン (住友重機 CYPRIS の HM-18 型) で製造し、2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose (FDG) の合成には、FDG 合成装置 (アニオン法) を用いた。PET 装置は ECAT EXACT47 (Siemens, CTI) 3 台を使用した。この装置は体軸方向視野が

* 山中湖クリニック画像診断センター

受付: 8 年 4 月 18 日

最終稿受付: 8 年 8 月 1 日

別刷請求先: 山梨県南都留郡山中湖村平野

字柳原 562-12 (☎ 401-05)

山中湖クリニック画像診断センター

安田 聖栄

Table 1 List of cancers detected by PET

No.	Age/Sex	Diagnosis	Tumor size
1	49 M	Lung cancer	9 mm
2	55 F	Lung cancer	1.3 cm
3	48 F	Breast cancer	1.3 cm
4	48 M	Thyroid cancer	3 cm
5	36 M	Gastric cancer	3.5 cm
6	45 M	Colon cancer	3.5 cm
7	53 M	Rectal cancer	4 cm
8	65 M	Renal cancer	4 cm
9	52 F	Malignant lymphoma	

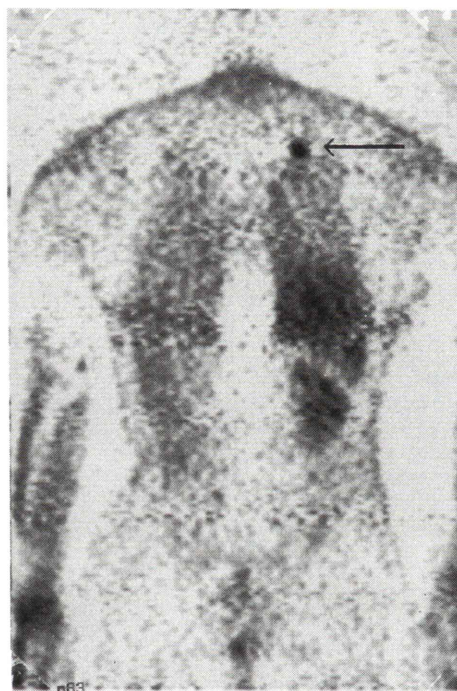


Fig. 1 Lung cancer (case 2): On a coronal tomographic image, intense FDG uptake was noticed in the lung (arrow). Surgery was performed, and histological diagnosis was 1.3 cm adenocarcinoma.

16.2 cm, 分解能 (FWHM) が横断面 6 mm, 体軸方向 5.4 mm, 感度 (kcps/ μ Ci/ml) が 220 kcps である。

検査前は 4 時間以上禁飲食とした。FDG を 260~370 MBq 静注し, 45~60 分後に排尿で膀胱を空虚とし emission scan (7~8 分間/1 bed position)

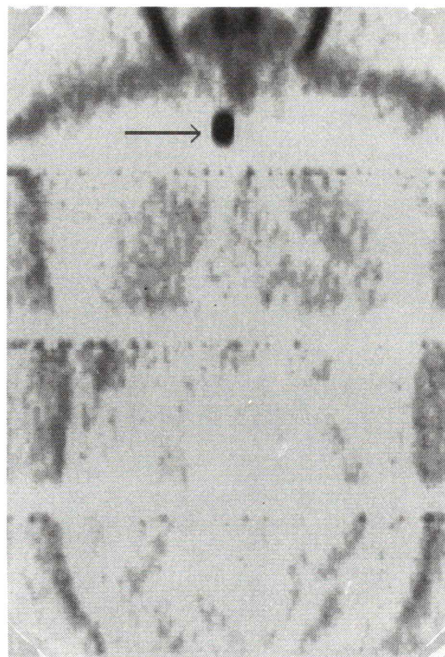


Fig. 2 Thyroid cancer (case 4): High FDG uptake was noticed in the thyroid gland (arrow). Surgery was performed, and histological diagnosis was papillary adenocarcinoma.

を骨盤から頸部の方向に施行した。吸収補正のための transmission scan は省略した。得られたデータより上顎部から骨盤の範囲の投影像と横断断層像を作成し、昇華型プリンターで印刷し、FDG の異常集積がないか肉眼で判定した。異常集積が疑われた場合はさらに冠状、矢状断層像も追加した。脳は FDG の生理的集積が高いため、FDG PET で脳腫瘍の検出は困難と考え、スクリーニングの対象に含めなかった。

当施設で合成した FDG を使用しての臨床検査は、山中湖クリニック医の倫理委員会の承認を得て行った。また被験者の informed consent も得た。

III. 結 果

PET で 9 例の悪性腫瘍が検出された (Table 1)。悪性リンパ腫以外は全例手術が行われ、全例で所属リンパ節転移は認められなかった。乳癌の 1 例



Fig. 3 Rectal cancer (case 7): High FDG uptake was noticed on a coronal image (arrow). After PET study, colonoscopy was performed, and rectal cancer was found.

は受診の約 10 日前から乳房腫瘍を自覚したが、他は無症状であった。甲状腺癌は甲状腺の後方に発育したもので、触診のみでは見逃される可能性があった。腎癌は尿潜血反応は陰性であったが、超音波検査で腫瘍像は指摘された。悪性リンパ腫は治療の既往があり、PET を契機に再発が発見され化学療法が行われた。従来の一般的な癌検診で見逃される可能性が考えられたのは 9 mm の肺癌、甲状腺癌と悪性リンパ腫の 3 例であった。PET で発見された悪性腫瘍症例の一部を Fig. 1, 2, 3 に示した。

PET が陰性で他の検査でがんが発見された症例

Table 2 List of cancers missed by PET

No.	Age/Sex	Diagnosis
1	76 M	Prostatic cancer Clinical stage B ₂
2	78 M	Prostatic cancer Clinical stage D ₂
3	67 M	Prostatic cancer Clinical stage C
4	77 M	Bladder cancer 1 cm
5	67 M	Colonic adenoma (1.5 cm) with mucosal cancer*
6	51 M	Colonic adenoma (5 mm) with mucosal cancer*

*: Two cases of colonic adenoma with mucosal cancer were missed by PET. In retrospective analysis, FDG accumulation was recognized in the adenoma of case 5.

Table 3 List of benign lesions depicted with PET and underwent biopsy or surgery

No.	Age/Sex	Diagnosis	Procedure
1	73 M	Sarcoidosis	Mediastinoscopy and biopsy
2	52 F	Chronic thyroiditis	Surgery
3	62 F	Tuberculoma	Thoracoscopic surgery
4	68 M	Warthin's tumor	Surgery
5	58 M	Chronic sinusitis	Surgery

が 6 例あった (Table 2)。その内訳はまず腫瘍マーカー (PSA: prostate-specific antigen) 測定と直腸診が契機で、前立腺癌が 3 例発見された。また 1 例は血尿があり、後日他院での膀胱鏡検査で膀胱癌 (大きさ 1 cm の乳頭状癌) が発見された。また免疫学的便潜血反応が陽性で、後日他院での大腸内視鏡検査で大腸の粘膜癌 (腺腫内癌) が 2 例発見された。

PET が陽性となり生検、手術を受けた非癌症例が 5 例あった (Table 3)。症例 2 は甲状腺の外側に突出する結節が見られたため手術が行われたが、病理診断は慢性甲状腺炎であった。症例 3 は右肺の 2.3 cm の腫瘍で、胸腔鏡下切除により最終診断が得られた。

これら以外にも非癌症例で FDG の集積が認められた。これらには慢性甲状腺炎、肺の炎症、関節炎、歯肉部の炎症、皮膚化膿巣、骨折、手術創

部の瘢痕組織, 授乳期乳腺, 生理中の子宮, 皮下注入された胎盤組織抽出物への集積などがあった。FDG の集積程度はさまざまで, 悪性腫瘍との区別のため臨床所見で確認する必要があった。その他, 健常者で FDG の生理的な高集積が認められたのは, 尿路以外では心筋, 腸管, 肺門部, 骨格筋であった。

IV. 考 察

癌細胞は正常細胞に比べ糖代謝の亢進があることが FDG PET でがんを検出できる根拠である。癌細胞の解糖亢進は腹水癌細胞や⁴⁾, ヒト癌手術材料を用いた研究⁵⁾で示されている。移植腫瘍による実験では FDG の腫瘍集積が胃・脾・結腸癌⁶⁾, 腎癌⁷⁾, 膀胱癌⁸⁾で確認されている。また臨床的にも FDG PET は種々のがんの診断で良い成績が報告されている。まず 3 cm 以下の肺結節 30 例の検討で, 肺癌診断の sensitivity が 95% であったと報告されている⁹⁾。乳癌 28 例の検討では sensitivity が 96% で¹⁰⁾, 1 cm の乳癌でも陽性所見が得られている¹¹⁾。脾癌 43 例の検討でも sensitivity が 95% で, PET は造影 CT より優れていたとされる¹²⁾。その他, 甲状腺癌¹³⁾, 悪性黒色腫¹⁴⁾, 骨・筋・結合組織の腫瘍¹⁵⁾でも良い結果が報告されている。現在までのところ, 臓器別の検討症例数はまだ不十分で, 肺癌, 乳癌の診断精度についてもさらに多施設での prospective study で確認が必要とされるが¹⁾, 全身 PET は肺癌, 乳癌, 脾癌をはじめ多臓器を同時に検索できるため, がんのスクリーニングに適用できる可能性はある。

まず多人数を対象に PET 検査を効率よく実施するには薬剤の合成, PET 装置の準備, 被験者の時間の三者を調整する必要がある。transmission scan の省略で, 3 台の PET 装置で 1 日最大 24 件の検査が可能なる予定を組むことができた。PET 装置のトラブルで初期の 1 例で不完全検査となった症例があるが, 他は全例で計画通りに実施が可能であった。

今回 PET が偽陰性の悪性腫瘍は前立腺癌 3 例, 膀胱癌 1 例, 大腸の腺腫内癌 2 例の計 6 例であっ

た。前立腺癌の 1 例は PSA が 460 ng/ml ($N < 2$ ng/ml) と異常高値で, 直腸診でも腫瘍が確認されたが FDG の集積は認められず, PET での前立腺癌スクリーニングは困難と考えられた。膀胱癌の 1 例は 1 cm と小さく, 膀胱内の尿中 FDG により検出できなかったと考えられた。大腸の腺腫内癌 2 例のうち 1 例 (Table 2, 症例 6) は 5 mm の S 状結腸ポリープに粘膜癌が認められたものであった。この症例では下行結腸に 1.3 cm の腺腫も併存していたが, retrospective に PET 画像を見直したところ, この腺腫には FDG の軽度集積が認められた。他の 1 例 (Table 2, 症例 5) は 1.5 cm の下行結腸ポリープに粘膜癌が認められたもので, やはり retrospective に PET 画像を見直したところ, FDG の集積が認められ, 大腸ポリープ (腺腫) も PET で検出できる可能性が考えられた。しかし全身 PET によるがんスクリーニングでは PET で検出困難な前立腺癌, 膀胱癌, 大腸の粘膜癌を念頭においた他の検査の併用は必要と考えられた。

今回 PET が偽陽性で生検または手術を受けた良性疾患が 5 例あった。PET 検査後に他の検査も行われたが, 結局悪性腫瘍も否定できないため外科的処置が行われた。これらはいずれも非手術的に経過観察可能とも考えられる症例であった。これらは全例初めて経験した症例であったことが外科的処置に到った理由で, 今後はこのような症例の存在を認識しておくことで, 不必要な生検や手術は回避できるかと考えられた。

今回 PET で検出された悪性腫瘍の頻度は 1,105 例中 9 例で 0.81% であった。従来の集団検診による癌発見率は胃 (0.15%), 大腸 (0.15%)¹⁶⁾, 肺 (0.042%), 子宮 (0.088%), 乳腺 (0.086%)¹⁷⁾ が計 0.52% である。これに人間ドックでの前立腺癌発見率 0.051%¹⁸⁾ と腹部超音波による癌発見率 0.24%¹⁹⁾ を加えて 0.81% で, PET 単独の癌発見率と同頻度になる。今回 PET が陰性であったが血液, 尿, 便検査が発見の契機になった前立腺癌 3 例, 膀胱癌 1 例と大腸の腺腫内癌 2 例を加えると計 15 例で, 1,105 例中 1.4% と高い頻度となった。癌発見率は対象年齢, 初回検診か否か, 精検

受診率、集団検診か個人検診か、また用いられた検査方法などにより異なってくるため、厳密な比較にはさらに詳細な検討が必要である。しかし全身 PET により種々の臓器の悪性腫瘍を治癒切除可能な段階で検出でき、また血液、尿、便検査を併用した場合は高い癌発見率が期待できると考えられた。

多数の健常者を対象に PET 検査を施行した結果、FDG の生理的高集積が種々の程度で認められることが分かった。このうち膀胱と心筋への FDG 高集積により画像に artifact が生じ、周辺臓器の検索が不完全になることが問題であった。膀胱については、排尿直後に骨盤から emission scan を開始することでほぼ回避できた。心筋への FDG 高集積により肺野の検索が不完全になる場合があった。血糖値と心筋への FDG 集積程度に相関関係は認められなかった。また腸管への FDG 集積像は異常集積との鑑別に注意を要する場合があった。PET によるがんスクリーニングの立場からは心筋、腸管への FDG 集積を抑制できるかは今後の課題である。その他には肺門部に FDG の集積が認められることがあった。集積程度は一般に低く肺門を中心に多発して認められる特徴があり、偽陽性に解釈することはなかった。FDG 集積部位としては肺門部リンパ節が推測された。またまれに骨格筋に FDG の高集積が見られることがあり、胸腹部の検索目的部での activity が低くなった。原因としては PET 検査前の骨格筋の運動が関係していると推測されたが、詳細な機序は不明である。

PET によるがんスクリーニングの最大の利点は、非侵襲的に臓器の区別なく広い範囲を検索できることである。PET 装置の性能が向上すれば、診断精度も向上する。現在までのところ良い結果が得られているが、本法によるがんスクリーニングの有効性について risk, cost と benefit の両面から多くの因子を考慮して判断する必要がある。今後さらに長期間の経過観察を踏まえた上で評価を行う予定である。

V. 結 語

transmission scan を省略した全身 PET を健常者のがんスクリーニングに適用し以下の結論が得られた。

1. PET 検査は薬剤合成、PET 装置の準備、被験者の時間の三者を調整することが必要であるが、多人数に予定通りの検査を実施することが可能なことが示された。

2. 種々の非癌病変で FDG の集積が認められた。PET による癌診断では、FDG 高集積をきたす疾患を認識しておくことが重要と考えられた。

3. 前立腺癌、膀胱癌、大腸の粘膜内癌で PET が陰性であった。PET で検出できないがんに対して、他の検査の併用が必要と考えられた。

4. 悪性腫瘍が 1,105 例中 9 例 (0.81%) で発見された。悪性リンパ腫以外は全例手術が施行されたが、全例でリンパ節転移はなく、治癒切除が行われ、PET で治癒切除可能な段階でがんを検出できることが示された。

5. 心筋、腸管に FDG の生理的高集積が見られた。PET によるがんスクリーニングの立場からは、心筋、腸管への FDG 集積を抑制することは今後の課題である。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導、ご助言をいただきました東海大学医学部第二外科の三富利夫教授、同放射線科の松山正也教授と鈴木豊教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Wahl RL, Hawkins RA, Larson SM, Hender WR, Coleman RE, Holden RW, et al: Proceeding of a National Cancer Institute workshop: PET in oncology —a clinical research agenda. *Radiology* **193**: 604–606, 1994
- 2) Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffmann EJ, et al: Cancer detection with whole-body PET using 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr* **17**: 582–589, 1993
- 3) 安田聖栄, 井出 満, 高木繁治, 正津 晃, 三富利夫, 小林 真, 他: Transmission scan を省略した全身 PET によるがんの検出. *核医学* **33**: 367–373, 1996

- 4) Warburg O: On the origin of cancer cells. *Science* **123**: 309–314, 1956
- 5) Macbeth RAL, Bekesi JG: Oxygen consumption and anaerobic glycolysis of human malignant and normal tissue. *Cancer Res* **22**: 244–248, 1962
- 6) Yoshioka T, Takahashi H, Oikawa H, Maeda S, Wakui A, Watanabe T, et al: Accumulation of 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose in human cancers heterotransplanted in nude mice: comparison between histology and glycolytic status. *J Nucl Med* **35**: 97–103, 1994
- 7) Wahl RL, Harney J, Hutchins G, Grossman HB: Imaging of renal cancer using positron emission tomography with 2-deoxy-2-(¹⁸F)-fluoro-D-glucose: pilot animal and human studies. *J Urol* **146**: 1470–1474, 1991
- 8) Harney JV, Wahl RL, Liebert M, Kuhl DE, Hutchins GD, Wedemeyer G, et al: Uptake of 2-deoxy-2-(¹⁸F)-fluoro-D-glucose in bladder cancer: animal localization and initial patient positron emission tomography. *J Urol* **145**: 279–283, 1991
- 9) Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, Phalen JJ, Frick MP: Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. Potential role in evaluation and management. *Chest* **104**: 997–1002, 1993
- 10) Adler LP, Crowe JP, Al-Kaisi NK, Sunshine JL: Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology* **187**: 743–750, 1993
- 11) Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, Zinner MJ, Dahlbom M, Choi Y, et al: The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* **216**: 27–34, 1992
- 12) Stollfuss JC, Glatting G, Friess H, Kocher F, Beger HG, Reske SN: 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. *Radiology* **195**: 339–344, 1995
- 13) Bloom AD, Adler LP, Shuck JM: Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery* **114**: 728–735, 1993
- 14) Steinert HC, Huch Boni RA, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B, et al: Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* **195**: 705–709, 1995
- 15) Adler LP, Blair HF, Makley JT, Williams RP, Joyce MJ, Leisure G, et al: Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET. *J Nucl Med* **32**: 1508–1512, 1991
- 16) 山田達哉, 土井偉誉, 岩崎政明, 有末太郎, 久道茂, 吉川邦生, 他: 平成4年度消化器集団検診全国集計. *日消集検誌* **33**: 200–218, 1995
- 17) 富永祐民, 黒石哲生, 広瀬加緒瑠, 高崎実千代, 税田深雪: 市町村がん対策実態調査, 末舩恵一監修, 厚生省保健医療局疾病対策課編集, 数字でみるがん'90——第5次悪性新生物実態調査報告——, 総合医学社, 東京, 1990, pp. 65–115
- 18) 志田圭三: 人間ドック健診における前立腺検査(第4報) 1989～1993年度5年間の集計並びに受診者年齢・検査法についての考察. *健康医学* **11**: 78–82, 1996
- 19) 三原修一, 吉岡律子, 佐渡美智子, 木場博幸, 成松隆一, 長野勝廣, 他: 腹部超音波検診にて発見された悪性疾患の実態. *日消集検誌* **33**: 69–79, 1995

Summary

Cancer Screening with Whole-Body FDG PET

Seiei YASUDA, Michiru IDE, Shigeharu TAKAGI and Akira SHOHTSU

HIMEDIC Imaging Center at Lake Yamanaka

We are using whole-body positron emission tomography (PET) for cancer screening. A total of 1,105 healthy subjects have undergone PET studies 1,138 times in fifteen months. Emission scans were performed from the pelvis to the maxilla 45 to 60 minutes after intravenous administration of 260 to 370 MBq 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose (FDG). Malignant tumors were detected with PET in nine patients (0.81%): 2 lung cancers, 2 colonic cancers, 1 breast cancer, 1 thyroid cancer, 1 gastric cancer, 1 renal cancer, and 1 lymphoma. Eight of these patients underwent surgery (excepting the lymphoma patient). Lymph node metastasis was not observed in any of the eight cases and surgery was curative.

PET scan results were negative in the cases of three

prostatic cancers, one bladder cancer, and two colonic mucosal cancers. High FDG accumulations were noticed in benign lesions such as sarcoidosis, chronic thyroiditis, pulmonary tuberculoma, Warthin's tumor of the parotid gland, and chronic sinusitis. In some cases, image artifacts caused by intense myocardial FDG accumulations resulted in incomplete examinations of the lung. Occasionally, high FDG accumulations were observed in the bowel.

Our study results suggest the possibility of using whole-body PET for detecting wide varieties of cancers in resectable stages.

Key words: PET, Whole-body PET, Cancer screening, ^{18}F -FDG, Oncology.