

《原 著》

集積パターンと併用検査に基づく FDG-PET がん検診の 要精査判定方法

南本 亮吾*1 千田 道雄*2 陣之内正史*3 吉田 毅*4
 中島 留美*5 西澤 貞彦*6 寺内 隆司*7 川本 雅美*8
 井上登美夫*9

要旨〔目的〕本研究は、4臓器(乳腺、甲状腺、肺、大腸)に関して、精査結果の判明している FDG-PET がん検診の症例を対象とした読影判定試験を行い、これをもとに FDG-PET がん検診における読影基準を作成することを目的とする。〔方法〕対象は 2003～2006 年に 2 施設で行われたがん検診を対象とした FDG-PET 検査のうち、精査結果が判明している 200 件とした。また乳腺超音波、甲状腺超音波、胸部 CT 検査、便潜血反応(二日法)を併用する検査として定め、FDG-PET 所見と同時に検討を行った。〔結果〕読影判定結果から、FDG の「限局性の集積」を認めた場合は全臓器に共通して精査を勧めるべきと考えられた。さらに、乳腺では限局性かつ軽度の FDG の集積を確認すること、肺では胸部 CT を併用し総合的に判定を行うこと、大腸では遅延像における FDG の集積の変化を確認することが有用と考えられた。〔結論〕これらの知見に基づいて、対象とした 4 臓器の FDG-PET および併用検査所見に関する診断基準案を作成した。

(核医学 46: 73-93, 2009)

1. 目 的

わが国では 2002 年に 10 種の疾患に対して FDG-PET 検査の保険適応が認められ、PET 機器(PET 専用機および PET/CT 装置を指す。以下同

じ)を保有する施設は急速に増加した。一方 PET 機器を用いた FDG-PET 検査は、がんの早期発見を目的とする「がん検診」にも貢献すると考えられ、山中湖クリニックは世界に先んじて、1994 年より FDG-PET 検査を他の画像検査や検体検査と組み合わせたがん検診(山中湖方式)を開始し、その結果について多数の報告がされている^{1,2)}。従来のがん検診は、例えば胃癌検診や乳癌検診のように臓器特異的な検査が大半であるが、FDG-PET 検査を用いたがん検診は、一般的にがん細胞では糖代謝が亢進しているという生理学的性質を利用して³⁾、非侵襲的に全身のスクリーニングを試みる点が既存のがん検診と大きく異なる。さらにこのがん検診は、FDG-PET 検査を補助する併用検査とともに行われることが一般的であり、総合がん検診として「FDG-PET がん検診」と称されている。

*1 横浜市立大学附属病院放射線部

*2 先端医療センター分子イメージング研究グループ

*3 厚地記念クリニック

*4 古賀病院 21

*5 日本赤十字社熊本健康管理センター

*6 浜松 PET 検診センター

*7 国立がんセンターがん予防・検診センター検診部

*8 ゆうあいクリニック

*9 横浜市立大学大学院医学研究科放射線医学

受付：20 年 12 月 15 日

最終稿受付：21 年 2 月 23 日

別刷請求先：横浜市金沢区福浦 3-9 (☎ 236-0004)

横浜市立大学附属病院放射線部

南本 亮 吾

2005年度に行われた約50,000件のFDG-PETがん検診を対象とした全国FDG-PETがん検診アンケート調査によれば、その約1.14%である500件にがんが発見され、発見されたがんの79%はFDG-PET所見が陽性であった。多数のがんが発見された一方で、要精査率(受診者のうちがんの可能性があると精査を勧めた割合を指し、この場合どの検査項目で陽性所見があったかは問わない)の平均は9.8%であり、さらに各施設の要精査率は1.7-24.6%とかなりのばらつきが認められた⁴⁾。2004年に日本核医学会・臨床PET推進会議から公表された「PETがん検診ガイドライン」⁵⁾では各がんにおけるFDG-PET所見に関する解説が、2007年に同学会から公表された「PETがん検診ガイドライン2007」⁶⁾では、PET/CT検査に重点を置いた各がんに関する解説が簡便に記載されており、さらにこのガイドラインには、がんの発見率を向上させることにおいてFDG-PET検査に併用する検査として有用と考えられる検査についても記載がなされている。これらのガイドラインが現在FDG-PETがん検診に携わる医療関係者の重要な指標である。しかしアンケート結果で認められた要精査率の施設によるばらつきから、現在各施設で行われている読影判定方法自体に少なからずばらつきがあると考えられる。またその中で、あらたにFDG-PET検査を実施する施設や読影経験年数の浅い医師が増加していることも一因と考えられる。FDG-PETがん検診の有効性についてはまだ十分なデータがなくエビデンスを蓄積すべき段階であるが、そのためには一定の読影基準のもとに判断される必要がある。

本研究は、FDG-PETがん検診で発見されることの多い4種類のがん(乳腺、甲状腺、肺、大腸)に関して、結果の判明しているFDG-PETがん検診の症例を対象とした読影判定試験を行い、FDG集積の形態や集積度によってどの程度異常の可能性があるか、さらには併用検査の所見も加味することによって精査を勧める必要があるかを検討し、これらを反映させたFDG-PETがん検診における読影判定基準の案を作成することを目的とする。

II. 方法

対象

本研究への症例を提供した二施設(厚地記念クリニック、古賀病院21)において、2003~2006年に行われた検査件数は、FDG-PETがん検診の実施総数20,589件であり、うち4臓器の要精査件数は1,315件(乳腺117件、甲状腺377件、肺154件、大腸667件)であった。精査結果判明件数は833件でそのうち600件はFDG-PET所見が陽性(乳腺28件、甲状腺232件、肺111件、大腸229件)であった。精査結果判明件数833件のうち、258件に4種のがん(乳腺29件、甲状腺95件、肺42件、大腸92件)が確認され、219件はFDG-PET所見が陽性(乳腺24件、甲状腺87件、肺29件、大腸79件)であった。精査が不要と判定された19,274件中、1年後の追跡で異常なしと判定された件数は2,152件、異常(がん発生)が判明したのは26件であった。

2003~2006年にこの二施設においてがん検診を対象としたFDG-PET検査を行った症例のうち、4臓器(乳腺、甲状腺、肺、大腸)に関して手術、内視鏡等の手段を問わず精査や追跡によって結果が判明している計383件の症例提供を受けた。今回提供を受けた症例はFDG-PETがん検診を行った結果、精査が必要か否かを判断されている。実際には精査が必要とされた症例の中に、良性と判断されるものの精査もしくは治療が必要とされた症例が存在し、今回の検証における「要精査」は、悪性の可能性を疑われるがゆえに精査が必要と判断される場合とした。今回提供を受けた383件にはFDG-PETがん検診で要精査とならなかった症例104件も含まれるが、これはFDG-PET検査で何らかの所見や集積(肺の場合はPETで所見がないが、CTで所見が認められた場合を含む)があったが当該施設によって非要精査例とされ、1年後の再来院によって追跡調査ができた例である。この中には1年以内にがんが判明した例と、がんの存在がないと判定された症例があるが、精査を行っていないががんがないという判定は、再

来院時の問診と FDG-PET がん検診にて再度「悪性疾患の疑いがない」と判定された場合とした。

この 383 件のうち、以下に述べる基準に従って選択した 200 件を最終的に本研究の対象症例とした。まず FDG 投与前の血糖値が 120 mg/dl 以下であり、糖尿病およびがん(治癒がん)の既往のない症例を選択した。併用検査として、甲状腺症例では甲状腺超音波を、肺症例では胸部 CT 検査を、大腸症例では便潜血反応検査(二日法)を行っているものを選択した。また乳腺症例では乳腺超音波を併用した症例を優先した。本研究で扱った併用検査は、がん検診として有効性が証明されているかどうかでなく、現在全国の PET がん検診センターで汎用されているものを本研究の対象とした。さらに、CT 画像が併用される肺以外の 3 臓器では、FDG の集積が確認できない例は、今回の読影判定試験の主旨から外れるため除外した。これらの基準を満たす例が多数ある場合にはその中から対象を無作為に選択した。結果として、本研究の対象となった症例は次の通りである。

乳腺症例は提供された 37 例(悪性 24 例、良性 5 例、正常 8 例)のうち、33 例(悪性 21 例、良性 5 例、正常 7 例)、37 集積部位(悪性 23 部位、良性 6 部位、正常 8 部位)に対して読影判定試験を行った。当該施設で要精査とならなかったのは 11 例で、1 例は翌年の PET がん検診受診時に悪性が確認され、3 例は良性、また残りの 7 例は翌年の PET がん検診でも悪性の疑いがなく正常と判断された。超音波検査は提供された症例のうち 13 例(悪性 11 例、良性 1 例、正常 1 例)、15 部位(悪性 10 部位、良性 3 部位、正常 2 部位)のみ施行された。

甲状腺症例は提供された 120 例(悪性 74 例、良性 46 例)のうち、42 例(悪性 21 例、良性 21 例)、54 集積部位(悪性 22 部位、良性 32 部位)に対して読影判定試験を行った。42 例のうち当該施設で要精査とならなかったのは 12 例で、うち 10 例は良性であり 2 例は悪性が判明した。超音波検査は提供された症例のうち 36 例(悪性 20 例、良性 16 例)、46 部位(悪性 20 部位、良性 26 部位)に

施行された。

肺症例は提供された 72 例(悪性 35 例、良性 37 例)のうち、56 例(悪性 27 例、良性 29 例)、79 集積部位(悪性 27 部位、良性 52 部位)に対して読影判定試験を行った。胸部 CT 検査は提供された症例のうち全例に施行された。当該施設で要精査とならなかったのは 16 例で、そのうち後に 1 例に悪性が判明した。

大腸症例は提供された 154 例(悪性 71 例、良性 50 例、正常 33 例)のうち、69 例(悪性 26 例、良性 22 例、正常 21 例)、78 集積部位(悪性 27 部位、良性 23 部位、正常 28 部位)に対して読影判定試験を行った。当該施設で要精査とされなかったのは 13 例あり、そのうち 1 例に悪性が判明した。提供された症例のうち全例に FDG-PET 遅延像の撮像および便潜血検査(二日法)が行われた。

対象とした 200 症例のうち当該施設で要精査となっていた割合 74.0% (148/200) は、当該施設の受診者総数のうち実際に 4 臓器がんが要精査となった割合 6.4% (1,315/20,589) とは大きく異なるが、これは読影判定試験を効率的に行うためである。

読影判定試験方法

読影判定試験を行う読影判定委員は、FDG-PET がん検診およびその読影に精通しており、日常臨床で現在も FDG-PET がん検診の読影にたずさわっている 5 名の PET 認定医とした。読影所見を記載する項目は判定試験前に読影判定委員から意見を聴取し、FDG-PET の早期像(FDG 投与後一時間での撮影)に対して「FDG の集積度」、「FDG の集積形態」、「FDG-PET 所見の判定」を全対象部位に共通とし、大腸では FDG-PET の遅延像(FDG 投与後二時間での撮影)に関して「早期像と比較した FDG の集積位置変化」、「集積度変化」、「遅延像おける判定」を、胸部では「胸部 CT の所見」、「胸部 CT の判定」および「PET 所見との総合判定」を求めた。

判定は、集積部位ごとに 5 段階スコアで「1. 生理的集積もしくは正常」、「2. 良性と考えられるので精査を勧めない」、「3. 悪性の可能性があり精査

を勧める」,「4.悪性を強く疑う」,「5.確実に悪性
と考える」および「D.良性と考えるが精査を勧
める」から選択するものとした.本研究のテーマ
である「要精査」とは,悪性疾患を疑うが故に勧
めるものであると考えると,「D.良性と考えるが精
査を勧める」は良性疾患を疑っており精査を積極
的に勧めるものではないため,最終的に集計では
「2.良性と考えられるので精査を勧めない」に含
めて扱い5段階評価とした.

「FDGの集積度」の選択肢は,「非常に強い集
積」「強い集積」「中等度集積」「軽度集積」「集積な
し」の項目を設けた.「FDGの集積形態」の選択
肢は「小型限局性集積」,「大型限局不整集積」,
「びまん性集積」,「集積なし」を設けた.大腸に対
しては「小型限局性集積」,「大型限局不整集積」,
「短連続型,長軸型集積」,「長連続型集積」,「集
積なし」の項目を設けた.

「遅延像の集積形態」に関しては,集積形態の
変化として「FDG集積位置の変化」「FDG集積度
の変化」を設け,各集積について判定を行った.
今回の読影判定試験を開始する前に,読影判定委
員間で所見に関する見解の統一を行い,読影判定
委員の認識を確認,調整した後に読影判定試験を
開始した.

FDG-PET 検査方法

データを提供した2施設での検査方法は,5-6
時間の絶食後,3.7 MBq/kgのFDGを静注し,早
期像はFDG投与1時間後,遅延像はFDG投与2
時間後にそれぞれ頭頂部から骨盤部までをAd
vance Nxi (GE Medical Systems, Waukesha, WI, USA)
で1ベッド emission 2分・transmission 1分で6-7
ベッドの2D撮影(128×128マトリックス)を行
った.画像再構成はordered subjects expectation maxi
mization (OS-EM)法,吸収補正はsegmentated at
tenuation correction (SAC)法を用いた.

併用検査

甲状腺超音波,乳腺超音波はFDG-PET検査と
同日に施行されており,この検査所見における判
断は読影判定委員によって行われたのではなく,
各施設における検査結果をもとに行った.胸部

CTはマルチスライスCT (Robusto, Hitachi Medico,
Tokyo, Japan)において,管電圧120 kVp,管電
流100-160 mA,テーブル移動速度35 mm/回転,
回転速度0.8秒,10 mm厚/ピッチ7/画像再構成
10 mm軸位断で撮像を行った.

便潜血反応検査は,便中ヒトヘモグロビンのラ
テックス凝集法を用いた二日法で行われ,2回の
うちいずれかで陽性であったものを便潜血陽性と
判定した.

Viewerの設定

PET画像は4分割画面で,maximum intensity
projection (MIP)の回転像と軸位断,冠状断,矢状
断を白黒で同時に表示した.CT画像はMIP,軸
位断とともにviewerに表示した.評価対象である
FDGの集積部位およびCT画像所見をviewer上
で第三者が指し示し,それぞれの対象部位に関し
て評価が行われた.

データ解析

各読影項目に対する所見は,5人の読影判定委
員のうち3名以上が選択したものを共同見解とし
ての所見とみなし,判定が分かれたものは再度画
像を確認し,協議による合意のもとで判定を下し
た.総合判定は,読影判定委員の協議によってな
された前述の5段階判定(1-5)をそのまま「合
意スコア」と定めた.集積形態,集積度,判定に
対しては一致率(κ)の算出を行い,5名の読影判
定委員の診断一致率を比較した.また上記の「合
意スコア」において3以上を要精査とした場合,
要精査とするかしないかの判定に関して,一致率
(κ)の算出を行った. κ はMedCalc for Windows,
version 7.6.0.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Bel
gium)を用いて算出し,slight (0.00-0.20),fair
(0.21-0.40),moderate (0.41-0.60),substantial
(0.61-0.80),almost perfect (0.81-1.00)と評価し
た.ROC解析に関するROC曲線下面積(Az値)
は,MedCalc for Windows, version 7.6.0.0 (MedCalc
Software, Mariakerke, Belgium)を用いて算出した.
合意スコア(最終判定)が要精査となるかどうか
(3)および最終結果が悪性か悪性以外かに対し
て,各読影項目や併用検査所見が有意に影響する

かどうかをロジスティック回帰分析を用いて検定した。ロジスティックス回帰分析はSPSS software (SPSS Inc., Chicago, USA) を用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的な有意と定めた。

III. 結 果

乳 腺

読影判定の一致率(κ)は、「集積形態」では0.576, 「集積度」では0.758, 5段階判定では0.542であり, 要精査の判断に関しては, 0.557であった。合意スコア3以上を陽性判定とすると, FDG-PETの要精査率は81.8% (= 27/33), 陽性適中率 (PPV:

positive predictive value) は66.7% (= 18/27)であった(感度85.7%, 特異度25.0%)。乳腺超音波は13症例に施行され, 全例で陽性(うち悪性10例, 良性1例, 正常2例)であった。この13症例ではFDG-PET検査のPPVは88.9% (= 8/9)であるが(感度80.0%, 特異度66.7%), 乳腺超音波検査を併用しどちらかで陽性なら要精査と判定した場合, PPVは76.9% (= 10/13)であった(感度100.0%, 特異度0%)。

ロジスティック回帰分析では, 「集積形態」および「集積度」は要精査判定と精査結果のいずれにも有意な因子とは判定されなかった。これは対

Table 1a Classification of accumulating pattern of FDG in breast region

Classification	Malignant	Not malignant	Total
Small Localized Accumulation	20	12	32
Large Localized Irregular Accumulation	2	0	2
Diffuse Accumulation	1	0	1
No Accumulation	0	2	2

Table 1b Classification of accumulating degree of FDG in breast region

Classification	Malignant	Not malignant	Total	Range of SUVmax*
Very High Accumulation	1	0	1	14.0
High Accumulation	3	0	3	10.8–6.7
Moderate Accumulation	4	2	6	5.4–3.2
Slight Accumulation	15	11	26	3.0–0.9
No Accumulation	0	1	1	1.6

*Maximum standardized uptake value

Table 1c Scoring results of each case with FDG-PET

	Score (with agreement)	
	3	2
Malignant	18	3
Not Malignant	9	3

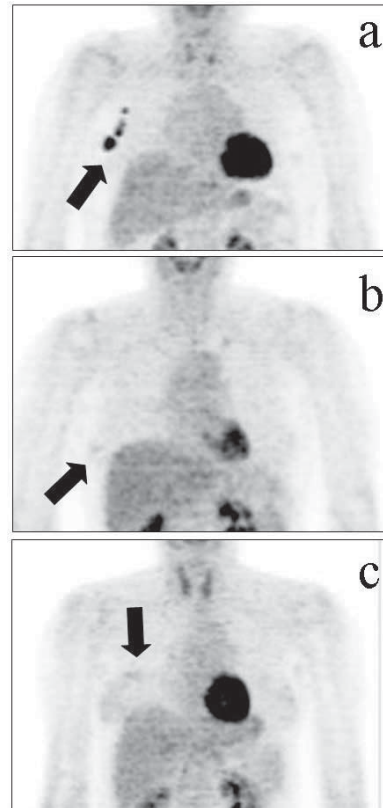


Fig. 1 Representative uptake pattern of FDG in breast. (a) Large localized irregular, high accumulation, (b) Small localized, slight accumulation, (c) Localized accumulation in diffuse accumulation of breast origin.

象症例の中に小型限局性の軽度集積である症例の占める割合が高いためであると考えられた。

Table 1a に「集積形態」の判定結果を、Table 1b に「集積度」の判定結果を、Table 1c に読影判定の「合意スコア」を示す。乳腺に中等度以上の限局性集積が認められた場合 (Fig. 1a) は、その集積の大きさにかかわらず全例が要精査と判定され、その 80.0% が悪性であった (PPV 80.0%)。また「集積形態」が小型の場合 (Fig. 1b)、「集積度」が軽度であっても 62.5% が悪性であった (PPV 62.5%)。乳腺の集積以外に、領域リンパ節への FDG の集積が認められた場合は、全例が要精査症例と判定され、全例が悪性であった。小型限局性集積、中等度集積以上の限局性集積、領域リンパ節への FDG 集積が認められた場合を要精査とすると、要精査率 97.0% (= 32/33), PPV 63.6% (= 21/32) となる (感度 95.2%, 特異度 0%)。要精査と判定されなかった症例は、乳腺にびまん性の集積があり内部の限局性集積の判断が困難であった例や、病変自体が 5 mm 以下と非常に小さく実際には超音波所見から要精査と判定されていた例であった。軸位断で明確な集積が認められない場合でも、冠状断、MIP 画像上で低い SUV (standardized uptake value) 値を対象とするように画像を調整させることで、びまん性集積に限局性集積が浮かび上がる症例が数例あり (Fig. 1c), その大半が悪性であったため、小型限局性の軽度集積の重要性を認識し、その確認には慎重を期するべきであると考えられた。乳腺には FDG の生理的な集積が認められることがあり、特に低集積を示す病変との区別が困難であったため、集積に左右差が認められる場合や乳腺のびまん性集積から離れるもしくは突出するような限局性病変は病変の存在が疑われ要精査と判定される傾向にあった。

甲状腺

読影判定の一致率 (κ) は、「集積形態」では 0.732, 「集積度」では 0.662, 5 段階判定では 0.651 であり、要精査の判断に関しては、0.732 であった。スコア 3 以上を陽性判定とすると、FDG-PET の要精査率は 76.2% (= 32/42), PPV は 59.4% (= 19/

32) であった (感度 90.5%, 特異度 38.1%)。甲状腺超音波は 36 症例に施行され、陽性 33 例 (うち悪性 18 例, 良性 15 例), 陰性 3 例 (良性 3 例) であった。この 36 例では、FDG-PET 検査による PPV は 58.1% (= 18/31) であるが (感度 100.0%, 特異度 27.8%), FDG-PET 検査と甲状腺超音波を組み合わせた場合、PPV は 52.9% (= 18/34) であった (感度 100.0%, 特異度 11.1%)。

ロジスティック回帰分析では、「集積形態」が小型限局性で、かつ「集積度」が強い集積以上と判定された場合 (Fig. 2a) に、有意に要精査と判定され ($p < 0.05$), 精査結果に対しても有意な因子

Table 2a Classification of accumulating pattern of FDG in thyroid region

Classification	Malignant	Not malignant	Total
Small Localized			
Accumulation	16	12	28
Large Localized			
Irregular Accumulation	6	5	11
Diffuse Accumulation	0	14	14
No Accumulation	0	1	1

Table 2b Classification of accumulating degree of FDG in thyroid region

Classification	Malignant	Not malignant	Total	Range of SUVmax*
Very High				
Accumulation	3	3	6	30.3–13.9
High				
Accumulation	6	5	11	15.0–6.6
Moderate				
Accumulation	8	13	21	7.9–3.9
Slight				
Accumulation	5	10	15	4.1–2.6
No Accumulation	0	1	1	

*Maximum standardized uptake value

Table 2c Scoring results of each case with FDG-PET

	Score (with agreement)	
	3	2
Malignant	21	0
Not Malignant	14	7

と判定された ($p < 0.05$) .

Table 2a に「集積形態」の判定結果を、Table 2b に「集積度」の判定結果を、Table 2c に読影判定の「合意スコア」を示す．大きさ、集積度にかかわらず限局性の集積が認められた場合にはほぼ全例悪性が疑われたが、精査結果はその 56.4% が悪性であった (PPV 56.4%) . またこの場合、悪性以外は腫瘤を形成する良性腫瘍であった．限局性の集積の場合、集積の程度が強いほうが弱い場合よりも、悪性の確率がやや高いという結果になった．しかし、軽度集積 (Fig. 2b) でも小型限局性の集積では悪性の確率が 45.5% 認められることから

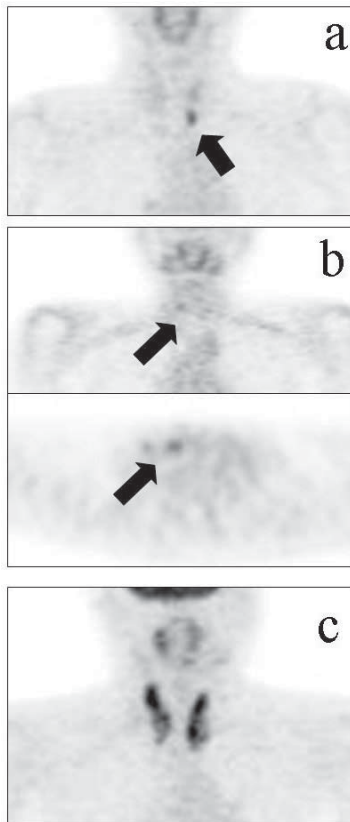


Fig. 2 Representative uptake pattern of FDG in thyroid. (a) Small localized, high accumulation, (b) Small localized, slight accumulation (MIP image, transaxial image), (c) Bilateral diffuse, high accumulation.

(PPV 45.5%), 集積強度で精査するかどうかを判定するのではなく、軽度集積でも精査が必要であり、特にそれが限局性の集積形態を呈する場合はさらに注意が必要である．「集積形態」がびまん性 (Fig. 2c) であれば、その集積度にかかわらず良性和と考えてよく、甲状腺全域に対称性に集積が認められた場合は、ほとんどが慢性甲状腺炎であったことから、慢性甲状腺炎と判断する所見と考えるとよい．限局性集積が認められた場合を要精査とすると、要精査率 83.3% (= 35/42), PPV 60.0% (= 21/35) となる (感度 100.0%, 特異度 33.3%) .

肺

読影判定の一致率 (κ) は、「集積形態」では 0.846, 「集積度」では 0.834, 5 段階判定では PET が 0.772, 胸部 CT が 0.543, 総合判定が 0.600, 要精査の判断に関しては、0.472 であった．スコア 3 以上を陽性判定とすると、肺症例の読影判定では FDG-PET の要精査率は 75.0% (= 42/56), PPV は 45.2% (= 19/42) であった (感度 70.4%, 特異度 20.7%, Az 0.508) . 胸部 CT 検査は全例に施行され、要精査率は 67.9% (= 38/56), PPV は 71.1% (= 27/38) であった (感度 100.0%, 特異度 62.1%, Az 0.922) . さらに PET 検査所見と胸部 CT 検査所見の総合判定では、要精査率は 67.9% (= 38/56), PPV は 71.1% (= 27/38) であった (感度 100.0%, 特異度 62.1%, Az 0.922) . 胸部 CT を併用したことによって精査不要から要精査に変わったのは 8 例 (悪性 6 例, 良性 2 例), 要精査から精査不要に変わったのは 18 例 (良性 18 例) であった .

ロジスティック回帰分析では、集積形態はその大きさにかかわらず限局性の集積、集積度は強い集積以上であることが精査結果に対する有意な因子と判定された ($p < 0.05$) . しかしながら CT 所見による判定を組み合わせると、CT 所見のみが精査結果に対する有意な因子と判定された．要精査の判定に対しては、FDG-PET のみで判断する場合は集積形態がその大きさにかかわらず限局性であることが有意な因子であるが ($p < 0.05$), CT 所見による判定を組み合わせると、CT 所見のみが

Table 3a Classification of accumulating pattern of FDG in lung region

Classification	Malignant	Not malignant	Total
Small Localized Accumulation	14	24	38
Large Localized Irregular Accumulation	7	8	15
Diffuse Accumulation	0	4	4
No Accumulation	6	16	22

Table 3b Classification of accumulating degree of FDG in lung region

Classification	Malignant	Not malignant	Total	Range of SUVmax*
Very High Accumulation	1	1	2	18.4-12.0
High Accumulation	8	8	16	12.1-5.8
Moderate Accumulation	3	8	11	6.5-2.9
Slight Accumulation	9	21	30	3.6-2.1
No Accumulation	6	14	20	

*Maximum standardized uptake value

Table 3c Scoring results of each case with FDG-PET

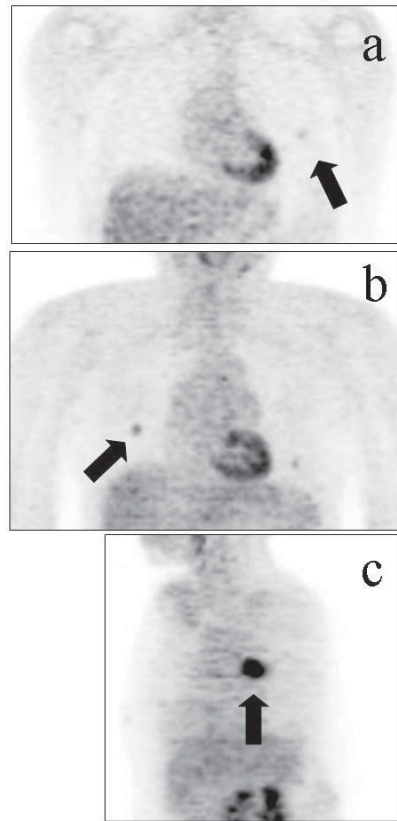
	Score (with agreement)	
	3	2
Malignant	19	8
Not Malignant	23	6

Table 3d Scoring results of each case with chest CT

	Score (with agreement)	
	3	2
Malignant	27	0
Not Malignant	11	18

Table 3e Scoring results of each case with combined FDG-PET and chest CT

	Score (with agreement)	
	3	2
Malignant	27	0
Not Malignant	11	18

**Fig. 3** Representative uptake pattern of FDG in lung. (a) Small localized, slight accumulation, (b) Small localized, moderate accumulation, (c) Large localized irregular, high accumulation.

要精査判定に対する有意な因子であった ($p < 0.05$)。集積度は「強い集積」以上と判定された場合に、要精査判定に対する有意な因子と判定されたが ($p < 0.05$)、CT 所見を組み合わせると CT 所見による判定のみが有意な因子であった。Fig. 3a~3c に肺の代表的な FDG 集積の画像を提示する。

Table 3a に集積形態の判定結果を、Table 3b に集積度の判定結果を、Table 3c (FDG-PET)、Table 3d (胸部 CT)、Table 3e (FDG-PET と胸部 CT の総合判定) にそれぞれの読影判定の「合意スコア」を示す。集積形態が大きさにかかわらず限局性である場合は 39.6% に悪性が認められた (PPV 39.6%)。

しかし、この場合の集積度はさまざまであり、結果的には肺病変に対応する FDG の集積が明らかでなく、CT と併用してはじめてその病変が明らかになった場合も多い。実際に悪性であるにも関わらず FDG-PET で要精査とされなかった例は、FDG の集積が認められず CT ではじめて指摘可能であった病変であった。このことから FDG の集積の有無に限らず、CT 所見の確認は病変の拾い上げのために必須であった。限局性集積が認められ、かつ CT 所見で悪性が疑われる場合を要精査とすると、要精査率 96.4% (= 54/56), PPV 50.0% (= 27/54) となる (感度 100.0%, 特異度 10.3%)。

CT 所見は「Single slice helical CT による肺癌 CT 検診の判定基準と経過観察ガイドライン」に基づいて判断がなされており、肺内小結節の中で mixed ground glass opacity (GGO), solid type を示したものは要精査もしくは経過観察が望ましいと判断された。この場合の要精査とは HRCT による再検査を意味する。CT 所見において散布像などの炎症性変化が確認された例では、その病変に FDG の集積が認められた場合は、良性疾患と判断するも現時点での治療が必要とされると判断された。

大 腸

読影判定の一致率 (κ) は、FDG-PET 早期像において「集積形態」では 0.549, 「集積度」では 0.592, FDG-PET 早期像の 5 段階判定では 0.414, 要精査の判断に関しては、0.469 であり、FDG-PET 遅延像の 5 段階判定では 0.587, 要精査とするかしないかに関しては、0.727 であった。スコア 3 以上を陽性判定とすると、FDG-PET 早期像の要精査率は 69.6% (= 48/69), PPV は 43.8% (= 21/48) であった (感度 80.7%, 特異度 37.2%, Az 0.623)。FDG-PET 早期像と遅延像を合わせて読影した場合の要精査率は 59.4% (= 41/69), PPV は 56.1% (= 23/41) であった (感度 88.5%, 特異度 58.1%, Az 0.776)。便潜血検査の要精査率は 46.4% (= 32/69), PPV は 50.0% (= 16/32) であった (感度 61.5%, 特異度 62.8%)。FDG-PET 検査早期像と便潜血検査を組み合わせた場合、どちらかが陽性の場合を

要精査とみなすと、要精査率は 82.6% (= 57/69), PPV は 42.1% (= 24/57) であった (感度 92.3%, 特異度 23.3%)。FDG-PET 検査早期像および遅延像による判定と便潜血検査を組み合わせた場合、要精査率は 72.5% (= 50/69), PPV は 48.0% (= 24/50) であった (感度 96.1%, 特異度 39.5%)。

遅延像で「位置変化なし、集積増加」は 41 部位 (悪性 19 例, 良性 15 例, 正常 7 例) であり、精査不要から要精査に変更されたのは 4 部位 (悪性 2 例, 良性 2 例) で、要精査から精査不要に変更した例はなかった。遅延像で「位置変化あり、集積増加」は 21 部位 (悪性 4 例, 良性 7 例, 正常 10 例) であり、精査不要から要精査に変わったのは 1 部位 (悪性 1 例), 要精査から精査不要に変わったのは 9 部位 (悪性 1 例, 良性 3 例, 正常 5 例) であった。遅延像で「位置変化あり、集積低下」は 9 部位 (良性 1 例, 正常 8 例) であり、精査不要から要精査に変わった例はなく、要精査から精査不要に変わったのは 3 部位 (良性 1 例, 正常 2 例) であった。遅延像で「位置変化なし、集積低下」は 7 部位 (悪性 4 例, 正常 3 例) であり、精査不要から要精査に変わった例 1 部位 (悪性 1 例) で、要精査から精査不要に判定が変更した例は 1 部位 (悪性 1 例) であった。

ロジスティック回帰分析では、FDG-PET 早期像の「集積形態」および「集積度」のいずれも精査結果に対して有意な因子ではなかった。一方、要精査判定に対しては PET 早期像が「集積形態」が小型限局かつ「集積度」が中等度以上の集積の場合、そうでない場合と比較して有意と判定された ($p < 0.05$)。PET 早期像における「集積形態」および「集積度」に、遅延像の「集積位置の変化」と「集積度の変化」を合わせて判定した場合は、「集積位置の変化」のみが精査結果に対する有意な因子であった ($p < 0.05$)。最終判定に対しては、「集積形態」、「集積度」、「遅延像での集積位置変化」が有意な因子と判定された ($p < 0.05$)。また便潜血反応は最終結果に対しては有意な因子ではなかった。

Table 4a に「集積形態」の判定結果を、Table 4b

に「集積度」の判定結果を、Table 4c (早期相)、Table 4d (遅延相) にそれぞれの読影判定の「合意スコア」を示す。「集積形態」が限局性 (Fig. 4a, Fig. 4b) である場合はその 44.0% が悪性であった (PPV 44.0%)。また「集積度」は中等度以上の場

Table 4a Classification of accumulating pattern of FDG in colon/rectum region

Classification	Malignant	Not malignant	Total
Small Localized Accumulation	9	20	29
Large Localized Irregular Accumulation	13	8	21
Diffuse Accumulation	4	13	17
No Accumulation	1	10	11

Table 4b Classification of accumulating degree of FDG in colon/rectum region

Classification	Malignant	Not malignant	Total	Range of SUVmax*
Very High Accumulation	3	2	5	18.8–12.4
High Accumulation	11	18	29	20.0–7.3
Moderate Accumulation	8	17	25	8.0–3.0
Slight Accumulation	5	14	19	4.8–2.5

*Maximum standardized uptake value

Table 4c Scoring results of each case with FDG-PET (early phase)

	Score (with agreement)	
	3	2
Malignant	21	5
Not Malignant	27	16

Table 4d Scoring results of each case with FDG-PET (delayed phase)

	Score (with agreement)	
	3	2
Malignant	23	3
Not Malignant	18	25

合、33.3% が悪性であった (PPV 33.3%)。集積が短連続型 (Fig. 4c) である場合、限局性と比較して悪性の比率は低かったが、この中で集積が中等度以上の場合に悪性が多く認められた。遅延像による判定では、早期像と比較し集積位置に変化がなく、集積度が上昇している場合に要精査と判定される傾向があり、早期像での集積形態や集積度によってこの傾向が変化することはなかった。短連続型集積を呈した所見で悪性であった症例は、遅延像で集積位置の変化が認められず、集積が早期像と比較して上昇していたことで全例要精査と判

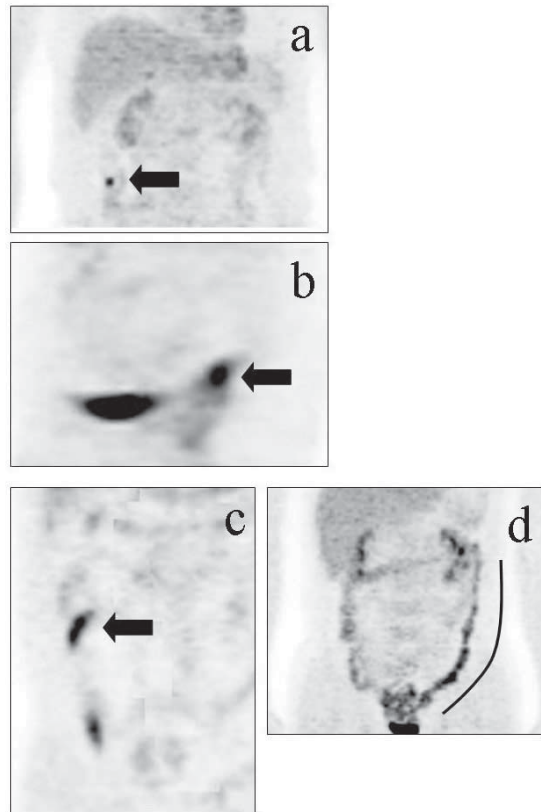


Fig. 4 Representative uptake pattern of FDG in colon/rectum. (a) Small localized, moderate accumulation, (b) Large localized irregular, moderate accumulation, (c) Short segmental, moderate accumulation, (d) Long segmental, moderate accumulation.

断された。集積形態の変化が認められない場合は特に悪性が疑われ要精査とされる傾向が強かったが、回盲部に集積が認められた症例では精査不要とされ、便潜血も陰性であった。FDG-PET 早期像に対して、遅延像の追加や併用検査を行うことで非要精査から要精査となった悪性の症例もあったが、一般的には、短連続型集積以外に関しては、要精査から非要精査となる例が多かった。一方、長連続型の集積 (Fig. 4d) では軽度集積の場合であっても悪性は少数例認められ、便潜血で要精査とされた例もあるが、今回対象とした精査項目だけでは要精査と判断することは困難であり、わずかながら悪性病変が見逃されるという結果になった。限局性集積が認められた場合と短連続型集積でかつ遅延像で集積の位置に変化が認められないかもしくは集積が上昇した場合を要精査とすると、要精査率 84.1% (= 58/69), PPV 43.1% (= 25/58) であり (感度 96.2%, 特異度 25.0%), さらにこれに便潜血反応陽性である場合を要精査とすると、要精査率 89.9% (= 62/69), PPV 40.3% (= 25/62) であった (感度 96.2%, 特異度 17.5%)。

IV. 考 察

FDG-PET 検査は「がんの早期発見」に寄与する可能性があるが、早期発見を目的とした FDG-PET 検査は日本では普及し始めたばかりであり、まだ十分なエビデンスは得られていない。一方、FDG-PET 検査の急速な普及とともに、それを読影する医師も増加し、読影経験の浅い医師も多く携わっていると考えられる。2005 年度に FDG-PET がん検診を行った約 50,000 件を対象としたアンケート調査では、約 1.14% である 500 件にがんが発見されたが、全検査の中で悪性を疑い精査を必要とした割合つまり要精査率の平均は 9.8% であり、施設間で 1.7-24.6% とかなりのばらつきが認められた⁴⁾。アンケート集計結果から推測すると、要精査にばらつきが認められた理由としては、各施設が採用している併用検査の差異や、併用検査の結果を FDG-PET の読影時に反映させているか否かなどが考えられるが、それだけ

では説明困難である。すなわち、併用検査の種類、結果によらず FDG-PET の読影判定基準が各施設、各読影医師ごとに異なることが考えられ、FDG-PET を検診として確立させるためには特に重要な問題であると認識された。2004 年および 2007 年に日本核医学会・臨床 PET 推進会議から公表された「PET がん検診ガイドライン」^{5,6)} では、FDG-PET 検査と PET/CT 検査における主要ながんに対する解説が簡便に記載されており、これに加えがんの発見率を向上させることにおいて FDG-PET および PET/CT 検査に併用する検査として有用と考えられる検査についても記載がなされている。現時点ではこれらが FDG-PET がん検診における大きな指標であるが、どのような例を要精査とすべきかの具体的な指針はなく、FDG-PET がん検診の精度を評価するためには早急に対応すべき問題である。このため、現在の読影判定方法に関する検討とそれを基にした読影判定基準の作成が必要と考えられる。

FDG-PET 所見として着目すべき項目は事前に 5 人の読影判定委員に意見を求めた。その結果、今回の取り上げた 4 臓器に共通して「集積形態」と「集積度」が読影上重要視すべき点としてあげられた。まず「集積形態」は「限局性集積」か「びまん性集積」かに大きく分け、さらに「限局性集積」は「小型限局性集積」と「大型限局性集積」に分けて考えて分析するのが適当であると考えられた。大腸では集積部位が縦方向に連続する形状も比較的多く認められ、これは良性を疑わせる所見として認識されていたが、「短連続型集積」と名称を定め形態の一区分として含めた。さらに大腸では腸管に沿った淡い集積が認められることがあり、これを「びまん性集積」ではなく「長連続型集積」と表現した。これら「集積形態」の典型例は図示した。読影判定委員の「集積形態」に関する一致率は全臓器で moderate 以上であった。この中で乳腺と大腸では他と比較して一致率がやや劣るが、乳腺では症例の中に小型で集積度の比較的低い症例が多く、乳腺の軽微な生理的集積もあることからさらに判断を難しくし、大腸では中～大型不整集

積と短連続型集積の判断にややばらつきが認められていた。本研究の対象臓器に共通して集積形態が限局性集積であることは悪性をより強く疑わせる所見と考えられており、統計学的には読影判定委員の要精査判定に対する有意な因子であると判定された。集積形態が限局性集積であることが要精査の基準であり、甲状腺、肺では悪性を示唆する所見と判断された。

一方「集積度」はその集積強度によって「非常に強い集積」から「軽度集積」までの項目を設けた。集積度を判断するにあたっては、現在汎用している方法としてSUV値を指標にする方法があるが、その値は体格、撮像装置や画像再構成過程の違いに影響を受けると言われており、絶対的な値ではない^{7,8)}。今回の検討では読影判定委員が視覚的に判定する集積の基準は、一致率がほぼsubstantialからそれ以上であることからその判定に顕著な差はないと考えられ、実際に各臓器のTableに示したようにSUV maximumは判定された集積度ごとに層別化されている。これら「集積度」の典型例は図示した。一般的には、集積度が強いほど悪性がより疑われると考えられており⁹⁾、実際に統計学的には要精査の判定に有意な因子と判定された。しかし、その集積度の基準は臓器によって異なり、乳腺では軽度の集積であっても集積形態と合わせて有意と判定されることがあるのに対し、大腸では高集積である生理的集積が認められることがあるため悪性を疑わせる集積度の基準はやや高い傾向にあった。全対象部位で共通して、集積度は精査を勧めるかどうかの判定には統計学的に有意な因子と考えられたが、最終結果に対する有意な因子とはならなかった。

FDG-PETがん検診のアンケート結果では、FDG-PET検査に併用される検査は多岐にわたっていた。大腸癌に対しては便潜血検査、乳腺に対してはマンモグラフィなどのように、がん検診に対する有効性が証明されている検査もあるが、検診によってはその発見率に報告間でばらつきがある¹⁰⁾。FDG-PET検査に併用する検査として有効かどうかについては、実際にがん検診として有効

性が証明されている検査とは別に新たに検証していく必要があり、さらに簡便性や侵襲性、経済性も含めた検討が求められる。今回の読影判定試験では、乳腺超音波、甲状腺超音波、胸部CT、便潜血反応(二日法)を対象としたが、これはFDG-PETがん検診の現状を踏まえ、アンケート結果をもとにして、汎用性のある検査を選択したためである⁴⁾。

本研究で対象とした200症例のうち当該施設で要精査となっていた割合74.0%(148/200)は、当該施設の受診者総数のうち実際に4臓器がんが要精査となった割合6.4%(1,315/20,589)とは大きく異なる。全症例について読影判定を行うことは困難であり、読影判定実験を効率的に行うために症例を選択したが、その選択にはバイアスが生じていることは事実である。精査結果が判明して本研究に無作為に抽出され提供された383症例は、要精査件数は279件、非要精査件数は104件であり、本研究で対象とした200件のうち、要精査件数は148件、非要精査件数は52件であった。本研究対象症例における読影判定委員による要精査件数(スコアが3以上)は、実際に要精査とされた148件中123件、非要精査とされた52件中15件であった。この割合を全施行検査数に単純にそのまま換算すると、1,315件の要精査件数のうち1,093件が、19,274件の非要精査件数のうち5,560件が新たに要精査とされ要精査率は約32%と算出されるが、今回の検証では各臓器に何らかの検証すべきFDGの集積が認められるか、胸部CTに限っては一部に検証すべきCT所見のみを認める症例を対象としており、実際の検診では全く所見がない症例も数多くあることから、実際にこの判定基準を実際の受診者群に適用した場合の要精査率はこれより少ないと考えられる。

今回の検証は要精査の判断の必要な所見を認める症例で判定されていることから、読影判定で精査が必要、つまり陽性と判断されたうちで、実際に悪性が含まれる割合である「陽性適中率」は、症例選択のバイアスによらず本研究対象で予想が可能であるため重要視した。それに対して、選択

症例の影響を受けやすい読影判定の感度や特異度は参考データとして列挙した。当該二施設の陽性適中率は、精査結果判明例 833 件中 FDG-PET 陽性は 600 件であり、そのうち 219 件に FDG-PET 陽性でがんが発見されていることから 36.5% (各臓器では、乳腺 85.7%、甲状腺 37.5%、肺 26.1%、大腸 34.4%) と算出される。報告されている FDG-PET がん検診の要精査例における各臓器の陽性適中率 (全国集計結果平均) と比較して、今回の読影判定試験で得られた陽性適中率はそれを上回っていた。さらに当該施設における全がんの要精査率は 74.0%、PPV は 60.8% であったが、読影判定委員の読影結果では要精査率は 69.0%、PPV 63.0% とわずかに上回り、読影判定委員の判定とそれをもとに作成された読影判定基準が FDG-PET がん検診の精度上昇に貢献すると考えられる。

今回検証した結果を基に、臓器別に Table 5、6、7、8 のような読影判定基準案を作成した。乳腺病変に対する FDG-PET 検査の PPV は全国集計結果では 43.4% と報告されているが⁴⁾、共通見解におけるスコアで 3 以上を異常とした今回の読影

判定試験では、PPV は 66.7% で集計結果を上回っていた。さらに当該施設における乳癌の要精査率は 66.7%、PPV は 90.9% であったが、読影判定委員における要精査率は 81.8%、PPV は 66.7% であった。乳腺症例におけるスコアによる評価では、スコアが高いほど悪性が含まれる可能性が高いが、悪性は低～高スコアに広く分布している。乳腺に中等度以上の集積を有する限局性集積が認められた場合は、大きさにかかわらずその 80.0% が悪性であり (PPV = 80.0%) 精査を勧めるべきであると考えられる (別表読影判定基準 - 乳腺)。また集積形態が小型の場合、集積度にかかわらず 62.5% が悪性であり (PPV = 62.5%) 精査が必要であると考えられる (別表読影判定基準 - 乳腺)。今回検討した症例は FDG の集積形態が小型で集積度も軽度であるものが多いが、このような所見でも悪性が判明している。実際このような病変を指摘することは容易ではないと考えるが、多角的に画像を確認することや低い SUV の集積ができるように画像を調整するなど、小型限局性の軽度集積の確認は非常に慎重を要する。限局性の集積は乳腺内に限らず、乳腺のびまん性集積から離れ

Table 5 Diagnostic criteria of FDG-PET for breast region

FDG-PET 所見が以下のいずれかの項目に該当する場合、要精査が勧められる。
限局性集積かつ集積度が中等度以上である場合。
集積度にかかわらず集積形態が小型限局性の場合 (注 1, 2)。
集積に左右差が認められる場合 (注 3)。
領域リンパ節への FDG の集積が認められた場合。
注 1 明確な集積が認められない場合でも、冠状断や矢状断、MIP 画像を併用して確認することや、より低い SUV を対象に画像を調整して確認することで、限局性集積が認められる場合があるため十分な観察が必要である。
注 2 限局性の集積は乳腺のびまん性集積から離れるもしくは突出する場合もあり、そのような場合も対象となる。
注 3 FDG の集積は dense breast ではやや上昇し、判断を紛らわしくする可能性があるため乳腺の性状を加味して読影することも必要である。
注 4 遅延像を撮像した場合、対象とする集積に集積の増加が認められた場合は悪性が疑われ、逆に集積が消失もしくは著しく減弱した場合は良性を考える。

FDG-PET に併用する検査とその考え方

乳腺超音波は FDG-PET 検査に併用することで、FDG-PET で検出困難および判断困難な病変の検出感度の上昇に寄与すると考えられる。超音波検査自体に検査実施者の技術や主観が少なからず関与するが、FDG-PET 検査において注意すべき軽微な集積は判断が困難なことが多いと考えられるため、そのような場合は超音波所見を合わせた判断を行い、最終的に要精査にすべきかどうかを決定するべきである。

るもしくは突出するような場合や所属リンパ節にもありうるため、視野を広げて観察することも必要である。さらに乳腺にはFDGの生理的な集積が認められることがあり、特に低集積を示す病変との区別が困難であったため、要精査の判定は集積に左右差が認められる場合(別表読影判定基準-乳腺)も注意すべき所見と判断された。乳腺の性状には個人差が認められるが、乳腺へのFDGの集積はdense breastではやや上昇するため乳腺内の集積の判断が困難になり¹¹⁾、またマンモグラフィでも検出感度が落ちると報告されているため¹²⁾、乳腺の性状を加味して読影することも必要であると考えられる。腋窩部などの領域リンパ節にFDGの集積が認められた場合は、悪性を示唆する所見として精査を行う必要がある(別表読影判定基準-乳腺)。さらに今回は検討に含めていないが、CT所見の併用や遅延像での集積の変化も診断の一助となると考えられる。FDG-PET所見で要精査の判定が困難であった症例では、遅延像の所見つまりFDGの集積が増強した場合は悪性を、FDGの集積が低下もしくは消失した場合は悪性以外と判定する方法が用いられ、これは精査結果とも一致したため場合によって遅延像を追加する方法も有効であると考え¹³⁾。乳腺超音波は検証例の一部に行われたが、非常に高い検出感度を示した。乳腺超音波では10mm以下の病変も指摘されており、検出感度の上昇に寄与すると考えられる。特に小病変では、超音波検査自体に検査実施者の技術や主観が少なからず関与すると考えられるため¹⁴⁾、再現性や正確性という面からも今後検討する必要があるが、FDG-PET検査において非常に軽微な集積でもがんの可能性あることを考慮し、積極的に限局性集積を確認していくように努め、集積が弱い集積形態が限局性である場合や生理的な集積の影響などで判定が困難な場合は、超音波検査によって確認することで、要精査とすべきかの判定を委ねることも可能であると考えられる。遅延像の検討や超音波およびCTの併用に関しては、今回検証では症例が少なく断言はできないが、少なくともこれらのいずれかを組

み合わせて精査の必要性を判断した当該施設と読影委員の要精査率の違いから判断する限りでは、要精査率を下げることや陽性適中率を上昇させることができる可能性があると考えられる。本論文においてわれわれは、肺病変の検出向上のために胸部CTの併用を勧めているが、その縦隔条件を表示することでFDGの集積に対応する乳腺病変の検出に応用できる可能性がある。さらにPET/CTはFDGの集積部位をCT上で形態的に正確に同定することが可能であり、正診率の向上に貢献すると考えられる¹⁵⁾。

甲状腺病変に対するFDG-PET検査のPPVは全国集計結果では28.9%と報告されているが⁴⁾、共通見解におけるスコアで3以上を異常とした今回の読影判定試験では、PPVは59.4%で集計結果を上回っていた。さらに当該施設における甲状腺癌の要精査率は71.4%、PPVは63.3%であったが、読影判定委員の読影結果は、要精査率67.9%、PPV59.4%と同等であり、本読影判定は検診精度の向上に寄与すると考えられる。スコアによる評価では、悪性の可能性が疑われるスコア3以上と判定された中で半数に悪性が認められ、それ以下のスコアでは良性病変であったが、スコア5と判定された2例は腫瘤を形成する良性病変(結節性甲状腺腫)であった。甲状腺は、集積形態が大きさにかかわらず限局性である場合、その56.4%が悪性であり(PPV=56.4%)、悪性の可能性が高く精査が必要である(別表読影判定基準-甲状腺)。またこの場合、悪性以外は腫瘤を形成する良性腫瘍であったため、限局性の集積と判断した場合は超音波検査を併用した内部性状の確認や詳細な精査が必要と考える。限局性集積の場合、集積度が高いほど悪性の可能性が高い結果になったが、軽度集積でも悪性の確率が45.5%もあり、集積度は要精査の判定因子としては不十分である。集積形態がびまん性であれば、その集積度にかかわらず慢性炎症の可能性が高く良性と考えてよいが、一般的にはホルモン値の確認などの内科的精査を勧めるのが妥当と考える。ただし、まれではあるが悪性リンパ腫などの悪性病変である場

Table 6 Diagnostic criteria of FDG-PET for thyroid region

FDG-PET 所見が以下のいずれかの項目に該当する場合、要精査が勧められる。
集積形態が大きさ、集積度にかかわらず限局性である場合(注1,2,3)。

注1 限局性集積では集積度が高いほど悪性の可能性が高いが、軽度集積でも悪性の確率が高く、集積度を要精査の判断因子として考えるべきではない。

注2 限局性の集積が認められた場合、悪性以外は腫瘤を形成する良性腫瘍である可能性も多く、限局性の集積と判断した場合は超音波検査を併用した内部性状の確認や詳細な精査が必要となる。

注3 集積形態がびまん性であれば、その集積度にかかわらず良性と考えてよく、甲状腺全域に対称性に集積が認められる場合は慢性甲状腺炎の可能性が高いが、一般的にはホルモン値の確認などの内科的精査を勧めるのが妥当と考える。ただし頻度はまれであるが、悪性リンパ腫も同様の所見を呈することがあり、頸部の臨床症状(頸部圧迫感など)を加味した判断が必要である。

FDG-PET に併用する検査とその考え方

甲状腺超音波は感度や特異度に優れており、形態や内部性状を確認できるという長所をもつ。そのため、PET 陰性のがんや小病変の検出に関して FDG-PET を補助するという意味において併用する価値があると考えられる。ただし、超音波自体が検査施行者の主観に依存することも考えられるため、単独で扱うよりも FDG-PET 所見に組み合わせることで、客観的な病変の認識を行うという意味において有用性があると考えられる。

合もあるため¹⁶⁾、急速に増大していることを示唆する頸部圧迫感などの臨床症状の有無は確認すべきである。甲状腺超音波は感度や特異度に優れており、形態や石灰化の有無を確認できるという長所をもつ¹⁷⁾。今回の検証では甲状腺超音波単独でも非常に良好な結果が得られており、PET 陰性のがんや小病変の検出に関して FDG-PET を補助するという意味において併用する価値があると考えられる。ただし、超音波自体が検査施行者の主観に依存することも考えられ、単独で判断するよりも FDG-PET 所見に組み合わせることで、客観的な病変の認識を行うという意味において有用であると考えられる。また FDG-PET は全身を描出する検査であり所属リンパ節の確認や遠隔病変の確認が可能であることに意義があると思われる¹⁸⁾。

肺病変に対する FDG-PET 検査の PPV は全国集計結果では 25.0% と報告されているが⁴⁾、共通見解におけるスコアで 3 以上を異常とした今回の読影判定試験では、PPV は 71.1% で集計結果を上回っていた。さらに当該施設における肺癌の要精査率は 71.4%、PPV は 65.0% であったが、読影判定委員の読影結果は、要精査率 67.9%、PPV 71.1% とやや上回り、本読影判定は高い検診精度

に寄与すると考えられる。肺症例に対する読影判定委員の一致率はどの項目に関しても fair 以上であった。スコアによる評価では、悪性の可能性が疑われるスコア 3 以上にすべての悪性が含まれ、それ以下のスコアでは良性病変であった。肺では、集積形態が大きさにかかわらず限局性である場合は 39.6% に悪性が認められ (PPV = 39.6%) 精査を要する (別表読影判定基準 - 肺)。しかし、集積度はさまざまであり、肺病変に対応する FDG の集積が明らかでなく、CT と併用してはじめてその病変が明らかになった場合も多い。今回の検証では、FDG-PET 所見に胸部 CT 検査を参照した後のスコアリングは、FDG-PET でスコア 2 以下とされていた悪性がすべて要精査 (スコア 3 以上) と判断され、スコア 3 以上と判断されていた悪性以外の集積は大幅に非要精査 (スコア 2 以下) へと変更された。FDG-PET は 10 mm 以上の孤立性結節の鑑別¹⁹⁾ や病期診断に対して有用性が報告されているが²⁰⁾、一方 10 mm 以下の小病変の検出能が悪いこと、胸部 CT の HRCT で GGO を呈する細気管支肺胞上皮癌は FDG の集積に乏しいこと²¹⁾、呼吸性移動の影響を受けやすい下肺野に存在する病変では FDG の集積が低めになる

Table 7 Diagnostic criteria of FDG-PET for lung region

FDG-PET 所見が以下の項目に該当する場合、要精査が勧められる。
集積形態が大きさにかわらず限局性である場合。

FDG-PET に併用する検査とその考え方

肺病変に対応する FDG の集積が明らかでなく、胸部 CT と併用してはじめてその病変が明らかになる場合がある。これは病変が小さい場合やすりガラス状陰影 (GGO) を呈する細気管支肺胞上皮癌のように糖代謝が低い病変、生理的集積部に近接する病変、呼吸性移動の影響を受けやすい下肺野に存在する病変の場合である。FDG 集積の有無に関わらず、胸部 CT 所見の確認は肺病変の存在診断、質的診断において必須である。胸部 CT (シングルスライスヘリカル CT) で検出された肺癌が疑われる陰影についての判定は、胸部 CT 検診研究会 (現 NPO 法人日本 CT 検診学会) の肺がん診断基準部会にて作成された「判定基準と経過観察ガイドライン」を参照して対応する。

CT 上炎症性変化として判断された例で、その病変に FDG の集積が認められた場合は、良性疾患と判断するも活動性があると考えられる。これは悪性を示唆する意味での要精査ではないが、治療を要するという意味で考慮すべきであり、現症や既往を確認した上で、必要があれば精査を勧めるべきであると考えられる。

Table 8 Diagnostic criteria of FDG-PET for colon/rectum region

FDG-PET 所見が以下のいずれかの項目に該当する場合、要精査が勧められる。
集積形態が限局性である場合 (注 1)。

集積形態が「短連続型」で、遅延像で集積位置の変化がない場合と集積が早期像と比較して上昇した場合 (注 2, 3)。

注 1 回盲部は生理的集積として限局性集積が認められることがある。

注 2 「短連続型」とは限局性集積と腸管に沿った長連続集積の間であり、集積形態はさまざまな方向や階調から確認する必要がある。

注 3 遅延像は病変の判断に有効な方法のひとつと考えるが、短連続型の集積に対しては病変を拾い上げることに寄与するが、一般的には偽陽性を減らす方向により有用性があると考えられる。

FDG-PET に併用する検査とその考え方

便潜血反応検査 (二日法) は、死亡率を減少させるという点において検診としての有効性が証明された検査であるが、その感度、特異度は報告によって幅がある。FDG-PET 検査に便潜血反応検査を組み合わせることで、病変の拾い上げに寄与すると考えられるが、同時に偽陽性も増加すると考える。現時点では便潜血反応検査を FDG-PET 検査に併用すべきか、それとも PET をすれば便潜血が不要かどうかは、データが不足して結論できない。しかし、便潜血反応検査が「大腸がん検診」として有効性が証明されているという事実を重視し、併用検査として勧め、便潜血陽性 PET 陰性は要精査とするのが望ましい。また便潜血反応検査を組み合わせても拾い上げきれない病変があることは十分に理解しておくべき事項である。

こと²²⁾、などの限界がありスコアリングの変化の要因と考えられる。そのため FDG の集積の有無に限らず、胸部 CT 所見の確認を行うことは肺病変の存在診断、質的診断において必須である。

CT 所見は胸部 CT 検診研究会 (2006 年より NPO 法人日本 CT 検診学会) の「判定基準および経過観察ガイドライン」²³⁾ を参照しているが、肺内小結節の中で mixed GGO type, solid type を示した

ものは、短期間に thin-slice CT による再検査を行うことが望ましいと判断された。この場合の要精査とは HRCT による再検査を意味する。FDG-PET 検査のみを行った場合、その病変の発育状態によっては次回の FDG-PET 検査で異常集積が確認される可能性もあるが、FDG-PET がん検診のアンケート調査によれば経年受診者は現状では 25% 程度であり、検査の性質や金額の問題などが

理由と思われるが、受診者は1年以上の間隔をあけて検査を行うことが多いと考えられる⁴⁾。早期がんの検出が予後に与える影響は議論されているが^{24,25)}、少なくとも指標とされた「低線量による肺がん検診の手引き」で推奨されている経過観察期間が3~6か月であることを考慮すると²³⁾、FDG-PET がん検診施設による受診者への再検査の必要性の説明についても検討の必要がある。

FDG-PET は 3.5 mSv/回の放射線被曝量が予想される⁴⁾。FDG-PET がん検診に胸部 CT を併用した場合、がんの検出という観点からは精度が上昇すると考えるが、健常者を対象として繰り返し行われるがん検診の性質上、被曝量の積算は無視できない²⁶⁾。近年 multi-detector CT が標準 CT 機種として普及し、検診の現場にも導入され頻用されている可能性があるが、それぞれの機種にあった最適な検診 CT 撮影方法を検討する必要がある。multi-detector CT ではスクリーニング時に thin slice CT 画像が得られるため、その読影や判定基準が、従来のシングルスライス CT での「判定基準と経過観察ガイドライン」のままでよいかどうかについても検討していく必要がある。さらに「判定基準および経過観察ガイドライン」で提示されている撮像方法が各施設で施行可能かどうか、さらに FDG-PET 検査に併用する胸部 CT の撮像方法として適切かどうかを今後検討していく必要がある。

近年は PET/CT 装置が普及し、今後の FDG-PET がん検診は PET/CT を用いた検査が主流になると予想されるが、融合画像用の CT 撮影は安静呼吸下で行われるため、胸部疾患を検出するための CT 画像としては画質が悪く、小病変 GGO が検出できないことがある。このため、FDG-PET がん検診時には深吸気呼吸停止下で胸部 CT 検査を追加して撮る必要がある。ただし、近い時期に胸部 CT が撮像されている場合は、それを参照し、新たに追加する必要はない。CT 上炎症性変化と判断された病変で、FDG の集積が認められた場合は、良性疾患と判断するも活動性のある炎症を反映していると考え、即時の治療が必要であると

判断された。また CT 上散佈像が認められるが、FDG の集積が認められない場合においても同様に治療が必要と考えられる。これらは悪性を示唆する意味ではないが、治療を要するという意味で考慮すべきであり、現症や既往を確認したうえで必要があれば精査を勧めるべきであると考えられる。

大腸病変に対する FDG-PET 検査の PPV は全国集計結果では 22.6% と報告されているが⁴⁾、共通見解におけるスコアで 3 以上を異常とした今回の読影判定試験では、PPV は 56.1% で集計結果を上回っていた。さらに当該施設における大腸癌の要精査率は 81.2%、PPV は 44.6% であったが、読影判定委員の読影結果は、要精査率 59.4%、PPV 56.1% と上回り、本読影判定は検診精度の向上に寄与すると考えられる。スコアによる評価では、スコアが低く要精査と判定されない場合でも少数例ではあるが悪性が含まれ、これは遅延像を加えた場合でも同様である。大腸では、早期像の集積形態および集積度は、要精査判定に対して有意な因子であったが、精査結果に対する有意な因子とは判定されなかった。集積形態が限局性集積である場合はその 44.0% が悪性であり (PPV = 44.0%) 精査が必要であると考え (別表読影判定基準 - 大腸)。しかし、大腸には異常が認められないにも関わらず FDG の集積が認められるいわゆる生理的集積がよく認められ、診断を困難にする場合がある²⁷⁾。回盲部などは特に生理的集積と判断される限局性集積がよく確認される部位であり、このような部位をまとめて判定してよいか、もしくはこのような部分は後述する遅延像に判定を委ねるべきかどうかは今後の課題である。限局性以外の集積や軽度集積でも悪性は少なからず認められ、今回分類を作成した「短連続性集積」という集積形態が挙げられる。集積形態が「短連続性集積」の場合悪性は 23.5% であるが (PPV = 23.5%)、FDG-PET 検査の早期所見による判定のみでは要精査不要と判定された例が多かった。この集積形態は限局性集積に近いものから長連続性に近いものまで幅があり定義が難しいが、悪性が認められていることを考慮すると注意すべき所見

である。このような症例では遅延像での変化が有用であり、集積部位に変動がないことと集積が上昇したことで、精査結果が悪性であった全例が読影委員によって要精査と判断された(別表読影判定基準 - 大腸)。今回は遅延像の集積形態の変化および集積度の変化も検討に加えた。大腸の集積に関しては、遅延像での集積の変化を加えて検討することで正診率の向上が期待できると考えられている²⁸⁾。一方、限局性の集積では悪性の存在する可能性が高く、その所見が認められた場合には大腸内視鏡の施行を勧めるという報告もされている²⁹⁾。しかし限局性集積のみでは偽陽性も多いことが報告されており²⁹⁾、実際このような限局性の集積形態は数多く認められるため、非侵襲的とは言い難い大腸内視鏡検査を全例に勧めることは困難である。読影判定委員は集積部位が移動する場合は生理的要因による集積が考えられることや集積が早期像と比較して低下することは悪性を疑いにくいとの観点から遅延像を重視していたため今回の検討項目に含めた。遅延像を加えた場合、早期像単独と比較して感度、特異度がともに上昇しており、遅延像の有用性が認められる。今回の検証では、FDG-PET 早期像に遅延像を参照した後のスコアリングは、FDG-PET でスコア2以下とされていた悪性の一部が要精査(スコア3以上)と判断され、スコア3以上と判断されていた悪性以外の集積は大幅に非要精査(スコア2以下)と判断された。つまり判定スコアの推移からは、遅延像は、偽陽性を減らしPPVをあげることに對して有用と判断される。統計学的には、集積形態の変化が唯一精査結果に影響を与える因子と判定された。集積形態の変化が認められない場合は、FDGの集積をもたらす何らかの局在的な病変の存在が疑われる。また集積形態の変化は、集積度の低下による形態の変化や集積の消失が認められた場合でも変化があると判定された。遅延像の追加は、一定の時間的制限はあるものの非侵襲的な方法であり、特に大腸には生理的要因から様々な集積形態、集積度が認められることを考えれば、判定を補助する方法として施行することが望まし

いと考える。

併用検査として検証した便潜血反応検査(二日法)は、死亡率を減少させることからがん検診として有効とされている検査である。ただし、その感度、特異度は報告によって幅があり¹⁰⁾、がんの検出を目的としたFDG-PET検査への併用検査としての位置づけという点から検討を行う必要がある。今回の検証では、便潜血反応検査の感度はFDG-PET検査より低く、特異度は同程度であった。FDG-PET早期像と便潜血反応検査を組み合わせた場合、感度は大幅に上昇する一方特異度は低下した。また早期像および遅延像による判定と便潜血反応検査を組み合わせた場合は、感度にはほぼ変化がなく特異度は上昇した。FDG-PET検査で要精査とされず便潜血反応検査で要精査に回された例において、見つかった大腸癌の組織型に一定の傾向は認められなかった。今回の検証では、FDG-PET早期像との組み合わせでは感度に関しては有用性が認められたが、その他では有用性が認められなかった。しかし、実際にはFDG-PET検査で陰性もしくは長連続型集積のため精査対象とならなかったが、便潜血反応検査で要精査とされた例が少なからずあり、がんの拾い上げのためには必要と考えるが、FDG-PETで指摘困難な悪性症例を全例拾い上げることができるわけではないということは確認しておく必要がある。

今回の読影判定試験の結果から、FDG-PETがん検診における読影および要精査判定基準案を作成したが、前向き読影判定試験によってその妥当性を今後検証していくことを提案したい。また症例を積み重ねることによって、今回対象とした4臓器以外の読影基準に関しても検討を進めていきたい。さらに、本研究では肺癌や乳癌の検出や評価における形態画像の重要性に関して論じたが、その意味でPET/CTはFDG-PETがん検診に大きく寄与する可能性があり、有用性の検討が必要と考える。

V. 結 語

FDGの集積および併用検査を含めた4種のが

んに対する検討を行った。読影判定結果をもとに、FDG-PET がん検診時の読影の際に注意すべき重要な要素や併用検査の位置づけを確認した結果、小型で限局性の集積はどのがんに対しても要精査とすべき所見であり、その中でも乳腺は非常に軽度の集積まで対象とすること、肺は胸部 CT の併用が望ましいこと、大腸は遅延像の追加検討が望ましいことが挙げられた。これらの結果をもとに読影判定基準案を作成したが、今後は多数の症例を対象に前向きに読影判定試験を行い、その妥当性についてさらなる検証が必要であると考えられる。

謝辞：この研究は、厚生労働省第三次対がん総合戦略研究事業「新しい診断機器の検診への応用とこれらを用いた診断制度の向上に関する研究」(斎藤班)、日本核医学会ワーキンググループ「PET がん検診の疫学調査」(班長 千田道雄)の支援のもとに行われた。今回、読影分類作業を行うにあたって多大な協力をいただいた厚地記念クリニックとそのスタッフの方々に深く感謝を申し上げる。

文 献

- 1) Ide M: Cancer screening with FDG-PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 50: 23–27.
- 2) Yasuda S, Ide M, Fujii H, Nakahara T, Mochizuki Y, Takahashi W, et al: Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer* 2000; 83: 1607–1611.
- 3) Warburg O: *The Metabolism of Tumors*. Richard R. Smith, Inc., New York, 1931: 129–169.
- 4) Minamimoto R, Senda M, Uno K, Junnouchi S, Iinuma T, Ito K, et al: Performance profile of FDG-PET and PET/CT for cancer screening on the basis of a Japanese Nationwide Survey. *Ann Nucl Med* 2007; 21: 481–498.
- 5) FDG-PET がん検診ガイドライン (2004) 日本核医学会・臨床 PET 推進会議編. *核医学* 2004; 41: 1–21.
- 6) FDG-PET がん検診ガイドライン (2007) 日本核医学会・臨床 PET 推進会議編. *核医学* 2007; 44: 1–28.
- 7) Thie JA: Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004; 45: 1431–1434.
- 8) Keyes JW Jr: SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995; 36: 1836–1839.
- 9) Kubota K, Kubota R, Yamada S: FDG accumulation in tumor tissue. *J Nucl Med* 1993; 34: 419–421.
- 10) Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC, eds. *Cancer screening*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999: 143–193.
- 11) Vranjesevic D, Schiepers C, Silverman DH, Quon A, Villalpando J, Dahlbom M, et al: Relationship between ¹⁸F-FDG uptake and breast density in women with normal breast tissue. *J Nucl Med* 2003; 44: 1238–1242.
- 12) Leconte I, Feger C, Galant C, Berlière M, Berg BV, D’Hoore W: Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1675–1659.
- 13) Boerner AR, Weckesser M, Herzog H, Schmitz T, Audretsch W, Nitz U, et al: Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 226–230.
- 14) Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB: Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. *Radiology* 2006; 241: 355–365.
- 15) Lim HS, Yoon W, Chung TW, Kim JK, Park JG, Kang HK, et al: FDG PET/CT for the detection and evaluation of breast diseases: usefulness and limitations. *Radiographics* 2007; 27 Suppl 1: S197–213.
- 16) Are C, Hsu JF, Schoder H, Shah JP, Larson SM, Shaha AR: FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 239–247.
- 17) Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG: Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794–800.
- 18) Larson SM, Robbins R: Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol* 2002; 37: 169–174.
- 19) Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK: Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914–924.
- 20) Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, 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* 2003; 139: 879–892.
- 21) Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K: Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules

- less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004; 45: 19–27.
- 22) Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, Rosenzweig KE, Schoder H, Larson SM, et al: Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer. *J Nucl Med* 2002; 43: 876–881.
 - 23) Guideline of low dose lung cancer screening 2003: The low dose lung cancer screening committee, Kanehara & CO., Ltd. Tokyo, Japan.
 - 24) International Early Lung Cancer Action Program Investigators; Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS: Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763–1771.
 - 25) Griffin JP, Koch KA, Nelson JE, Cooley ME; American College of Chest Physicians: Palliative care consultation, quality-of-life measurements, and bereavement for end-of-life care in patients with lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 404S–422S.
 - 26) Brenner DJ, Elliston CD: Estimated radiation risks potentially associated with full body CT screening. *Radiology* 2004; 232: 735–738.
 - 27) Tatlidil R, Jadvar H, Bading JR, Conti PS: Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: correlation with colonoscopic and histopathologic findings. *Radiology* 2002; 224: 783–787.
 - 28) 陣之内正史: FDG-PET マニュアル 検査と読影のコツ. インナービジョン, 東京, 160–161.
 - 29) Drenth JP, Nagengast FM, Oyen WJ: Evaluation of (pre-)malignant colonic abnormalities: endoscopic validation of FDG-PET findings. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1766–1769.

Summary

Assessment of Diagnostic Criteria for FDG-PET Cancer Screening Program According to the Interpretation of FDG-PET and Combined Examination

Ryogo MINAMIMOTO*¹, Michio SENDA*², Seishi JINNOUCHI*³, Tsuyoshi YOSHIDA*⁴,
Rumi NAKASHIMA*⁵, Sadahiko NISHIZAWA*⁶, Takashi TERAUCHI*⁷,
Masami KAWAMOTO*⁸ and Tomio INOUE*¹

*¹Department of Radiology, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

*²Division of Molecular Imaging, Institute of Biomedical Research and Innovation

*³Atsuchi Memorial Institute of Radiology, Atsuchi Memorial Clinic PET Center

*⁴Department of Radiology, Koga Hospital 21 PET Center

*⁵Japanese Red Cross Kumamoto Health Care Center

*⁶Hamamatsu Medical Imaging Center, Hamamatsu Medical Photonics Foundation

*⁷Cancer Screening Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center

*⁸Yuai Clinic, Diagnostic Imaging Center, Radiology

Objection: The aim of this study is to establish the diagnostic criteria for FDG-PET cancer screening program of four kinds of organ (breast, thyroid, lung and colon/rectum) according to the interpretation of FDG-PET cancer screening program of the case with proved clinical outcome. **Methods:** Among FDG-PET cancer screening examinations performed in two PET centers during 2003 to 2006, two hundreds of examinations with proved clinical outcome were evaluated. Interpretation of breast ultrasonography, thyroid ultrasonography, chest CT and fecal occult blood testing, which were regarded as combined examinations, were performed together with the interpretation of FDG-PET images. **Results:** As a result of the interpretation, localized FDG

accumulating site in all four organs should be recommended for further inspections. In addition, essential point for diagnosis was considered as follows; (1) check over the slight localized FDG accumulation with screening of breast region, (2) combine chest CT with FDG-PET for the evaluation of lung region and (3) check up the shift of FDG accumulation between early and delayed phase with screening of colon/rectum region. **Conclusions:** According to the interpretation results of this study, we establish diagnostic criteria of FDG-PET and combined examination of four kinds of organ.

Key words: FDG-PET, Cancer screening, Diagnostic criteria, Positive predictive value, Combined examination.