

## 《原 著》

# 肺癌における $^{67}\text{Ga}$ -citrate シンチグラフィの 臨床的有用性の再検討

—Log-likelihood-ratio 法を用いて—

小須田 茂\* 西村 嘉裕\*\* 柳内 登\*\* 青柳 昭雄\*\*\*  
遠藤 雅裕\*\*\*\* 高木八重子\*\*\*\* 久保 敦司\*\*\*\* 橋本 省三\*\*\*\*

**要旨** 胸部 X 線写真上、肺に異常陰影を有する患者 78 例を対象として、肺癌の診断過程におけるガリウムシンチグラフィの有用性を Log-likelihood-ratio (LLR) 法によって評価した。ガリウムシンチグラムの読影前に、胸部 X 線像 (背腹像, 側面像, 前額断層像) が読影され、その所見を参考にして同じ読影医によってガリウムシンチグラムが読影された。その結果、LLR の平均値は  $0.191 \pm 0.308$  であり、47 例 (60.3%) が LLR 0.00 を示し、LLR 1.0 以上を示した症例はわずか 2 例であった。肺癌の診断過程におけるガリウムシンチグラフィのスクリーニング検査としての意義は少ないと思われる。しかし、ガリウムシンチグラフィは肺癌における  $\text{N}_2$  (縦隔リンパ節) の検索において、sensitivity 60.0%, specificity 88.2% を示し、ガリウムシンチグラフィは  $\text{N}_2$  の検索に有用であると思われる。

## I. はじめに

1969 年 Edwards<sup>1)</sup> が  $^{67}\text{Ga}$ -citrate による腫瘍シンチグラフィを報告して以来、ガリウムシンチグラフィは各種悪性腫瘍の検索のために日常診療に広く用いられている。特に、わが国では胸部 X 線写真において異常陰影を指摘された症例に対し、病巣の悪性・良性の鑑別および転移巣の検索を目的として、ガリウムシンチグラフィがルーチンとして施行されるに至っている。

しかしながら、ガリウムシンチグラフィは肺癌に比較的高率に陽性像を示すことが報告<sup>2-4)</sup> されているが、炎症性病巣、サルコイドーシス、珪

肺、肺線維症にも陽性像を示すことが知られている<sup>5,6)</sup>。したがって、肺癌の診断過程において、ガリウムシンチグラフィがどの程度有用であるかを検討する必要があるにもかかわらず、いまだ十分な客観的評価がなされていないのが現状である。肺癌の診断過程におけるガリウムシンチグラフィの真の有用性は、その陽性率ではなく、胸部 X 線写真による読影診断以上の有用性がどの程度得られるかで示されることになる。このためには、胸部 X 線写真およびガリウムシンチグラフィを同じ放射線科医によって読影することによって、肺癌の期待度、すなわち診断的確信度 (Diagnostic confidence) がどう変化するかで評価が定まるわけである。

今回、われわれは肺癌診断過程におけるガリウムシンチグラフィの有用性を検討するため、Bayes の定理に基づく Log-likelihood-ratio (LLR) 法を用いて prospective な評価を行った。その結果、いくつかの知見を得たので報告する。

\* 国立大蔵病院放射線科

\*\* 国立療養所晴嵐荘病院外科

\*\*\* 同 内科

\*\*\*\* 慶応義塾大学医学部放射線医学教室

受付: 58 年 4 月 13 日

最終稿受付: 58 年 7 月 26 日

別刷請求先: 世田谷区大蔵 2-10-1 (☎ 157)

国立大蔵病院放射線科

小須田 茂

## II. 方法および対象

今回の検討を行うにあたり、アンケート用紙 (Fig. 1) を作成した。

ガリウムシンチグラム読影前に、患者の胸部 X 線単純写真 (背腹像, 側面像) および胸部 X 線断層写真 (前額面) を放射線科医 (経験年数 8 年, 放射

線科専門医認定試験合格者) が読影し、アンケート用紙の Part I に鑑別診断として、各疾患の期待度 (診断的確信度) をパーセントで記入した。そして、もし肺癌であるとすれば、その TNM 分類, Stage 分類, 組織分類, 治療方針を記入した。なお、各疾患の診断的確信度の合計は 100% になるようにした。

## Questionnaire

### Part I (Before $^{67}\text{Ga}$ -citrate scan)

- I. Chest X-P findings:
- II. Chest X-ray tomography findings:



### III. Differential diagnosis

| Diagnosis                | Probability in percentage |
|--------------------------|---------------------------|
| 1. lung cancer           | _____ %                   |
| 2. pneumonia             | _____ %                   |
| 3. tuberculosis          | _____ %                   |
| 4. neoplasm, metastatic  | _____ %                   |
| 5. neoplasm, benign      | _____ %                   |
| 6. pneumoconiosis        | _____ %                   |
| 7. sarcoidosis           | _____ %                   |
| 8. interstitial fibrosis | _____ %                   |
| 9. others                | _____ %                   |

### IV. Most likely diagnosis

(select No. from above) \_\_\_\_\_ %

### V. If you diagnose lung cancer, what are the histological classification and the staging?

- a. Adenocarcinoma
- b. Squamous cell carcinoma TNM \_\_\_\_\_
- c. Small cell carcinoma
- d. Large cell carcinoma Staging \_\_\_\_\_
- e. Bronchiolo-alveolar carcinoma

### VI. Based on present information, what is your therapeutic choice?

- a. Surgery
- b. Radiotherapy
- c. Chemotherapy
- d. Steroid therapy
- e. No treatment

### Part II (After $^{67}\text{Ga}$ -citrate scan)

### I. $^{67}\text{Ga}$ -citrate scan findings:



### II. Differential diagnosis

| Diagnosis                | Probability in percentage |
|--------------------------|---------------------------|
| 1. lung cancer           | _____ %                   |
| 2. pneumonia             | _____ %                   |
| 3. tuberculosis          | _____ %                   |
| 4. neoplasm, metastatic  | _____ %                   |
| 5. neoplasm, benign      | _____ %                   |
| 6. pneumoconiosis        | _____ %                   |
| 7. sarcoidosis           | _____ %                   |
| 8. interstitial fibrosis | _____ %                   |
| 9. others                | _____ %                   |

### III. Most likely diagnosis

(select No. from above) \_\_\_\_\_

### IV. If you diagnose lung cancer, what are the histological classification and the staging?

- a. Adenocarcinoma
- b. Squamous cell carcinoma TNM \_\_\_\_\_
- c. Small cell carcinoma
- d. Large cell carcinoma Staging \_\_\_\_\_
- e. Bronchiolo-alveolar carcinoma

### V. Your present therapeutic choice?

- a. Surgery
- b. Radiotherapy
- c. Chemotherapy
- d. Steroid therapy
- e. No treatment

Fig. 1 Questionnaires completed by a referring physician, part I (left) was completed before Ga-67 citrate scan was performed, and part II (right) was completed after Ga-67 scan was performed.

次に、同じ読影医師が胸部 X 線写真の所見を参考のうえ、同一患者のガリウムシンチグラムを読影し、Part I に記入したのと同じ方針でアンケート用紙の Part II を記入した。読影した胸部 X 線写真およびガリウムシンチグラムは入院時より 1 週間以内に撮影したものである。以上の読影の際には、患者の年齢、性別、臨床症状、臨床検査所見などは一切、読影の参考にしなかった。

アンケート用紙の Part I および Part II の診断的確信度 (%) より各症例の Log-likelihood-ratio を求めた。また、ガリウムシンチグラフィによって TNM 分類、組織分類、治療方針がどの程度変更されたかを検討した。さらに、遠隔転移巣 (M 因子) を有していた症例については、 $^{67}\text{Ga}$ -citrate の転移巣集積の有無についても検討した。なお、TNM 分類は UICC・TNM 分類<sup>7)</sup> によった。

ガリウムシンチグラフィは  $^{67}\text{Ga}$ -citrate, 約 111 MBq (3 mCi) を静注し、72 時間後に胸部スポット像を前面および後面の 2 方向撮像した。一部の症例には、全身スキャン像 (前面および後面の 2 方向) を追加した。使用した装置は中エネルギー用平行多孔コリメータ (ホール数 3,700) を装着した日立ガンマビュー H である。設定エネルギーは 3 ピーク (93 KeV, 184 KeV, 296 KeV) とし、ウィンドー幅は  $\pm 20\%$  とした。なお、スポット像の撮像条件は総カウント数で 650 k count とし、全身シンチグラム像の場合はスキャン速度 20cm/分で、2 パス撮像を行った。

対象は昭和 55 年 10 月より昭和 57 年 5 月まで

に胸部異常陰影のため精査目的で国立療養所晴嵐荘病院に入院した 78 例 (男 65 例, 女 13 例) である。78 例の年齢分布は 7 歳より 83 歳までで平均年齢は 61.0 歳である。全症例の最終診断の内訳を Table 1 に示す。最終診断は喀痰検査、擦過細胞診、生検、手術などによって得られたものである。このうち、手術症例は 32 例である。

### III. Log-likelihood-ratio (LLR)

D というデータが与えられたとき、A という事象がおきる確率  $P(\text{AID})$  は、Bayes の定理<sup>8)</sup> から、

$$P(\text{AID}) = \frac{P(\text{DIA}) P(\text{A})}{P(\text{D})} \dots\dots\dots [1]$$

A でない事象を  $\bar{A}$  とすると、

$$P(\bar{\text{A}}\text{ID}) = \frac{P(\text{D}\bar{\text{I}}\bar{\text{A}}) P(\bar{\text{A}})}{P(\text{D})} \dots\dots\dots [2]$$

事象 A の odds (オッズ, 賭け率) を  $\Omega(\text{A})$  とすると、 $\Omega(\text{A})$  は簡単に次式で表される<sup>9)</sup>。

$$\Omega(\text{A})[1 - P(\text{A})] = P(\text{A})$$

したがって、

$$\Omega(\text{A}) = \frac{P(\text{A})}{1 - P(\text{A})} = \frac{P(\text{A})}{P(\bar{\text{A}})}$$

[1] 式の両項を [2] 式の両項でそれぞれ除すると、

$$\begin{aligned} \Omega(\text{AID}) &= \frac{P(\text{DIA})}{P(\text{D}\bar{\text{I}}\bar{\text{A}})} \Omega(\text{A}) \\ &= L(\text{A}; \text{D}) \Omega(\text{A}) \dots\dots\dots [3] \end{aligned}$$

データ D をガリウムシンチグラフィ、事象 A を肺癌に置きかえると、[3] 式は以下のように説明される。すなわち、ある患者のガリウムシンチグラフィ施行後における読影医師による肺癌であるオッズは、ガリウムシンチグラフィ施行前における肺癌であるオッズに、肺癌であった場合にガリウムシンチグラフィが陽性像を示す確率と、肺癌でなかった場合にガリウムシンチグラフィが陽性像を示す確率との比を乗じたものである。  $L(\text{A}; \text{D})$  はデータ D (ガリウムシンチグラフィ) が得られることによって事象 A (肺癌) の確率 (診断的確信度) をどの程度高めるかを示すものであり、Likelihood ratio と言われる。LR は 1 より大きい場合と 1 より小さい場合がありうるわけで、各症例に

Table 1 Final diagnosis of 78 cases

| Final Diagnosis                     | No. of cases |
|-------------------------------------|--------------|
| Primary pulmonary carcinoma .....   | 62           |
| Pulmonary tuberculosis .....        | 6            |
| Pneumonia .....                     | 3            |
| Sarcoidosis .....                   | 2            |
| Metastatic tumors of the lung ..... | 2            |
| Bronchial cyst .....                | 1            |
| Pulmonary sarcoma .....             | 1            |
| Hyperplasia of thymus .....         | 1            |
| Total                               | 78           |



対する LR 値を加算するには LR の対数である Log-likelihood-ratio (LLR) が便利である。

以上より、今回の検討では各症例の LLR の絶対値を算出し、全症例の平均値を求めた。

ちなみに、ガリウムシンチグラフィ施行前における肺癌の診断的確信度が 30% であり、ガリウムシンチグラフィ施行後における肺癌の診断的確信度が 99% に変更されたとするとき、

$$\Omega(A) = \frac{30\%}{100\% - 30\%} = \frac{3}{7}$$

$$\Omega(AID) = \frac{99\%}{100\% - 99\%} = 99$$

したがって、

$$LLR = \log LR = \log(99/3/7) = \log 231 = 2.36$$

一方、ガリウムシンチグラフィ前後において、診断的確信度が不変であった場合は LLR はゼロとなる。以上のように、ガリウムシンチグラフィが肺癌の診断過程において、大きく影響したかどうか LLR により数値的に示される。LLR 値の上限値はふつう 3.99 (1% から 99% または 99% から 1% に診断的確信度が変更された場合) である。

#### IV. 結 果

##### 1. 肺癌診断のための LLR

全症例の胸部X線写真所見を Lillington & Jamplies<sup>10)</sup>による分類に従って分類した (Table 2)。単発性小限局性(結節状)陰影が43例 (55.1%) で約半数を占めた。以下、多発性限局性陰影 5 例、肺葉性および肺区域性陰影または無気肺 4 例、局所的線状、帯状陰影 4 例、空洞、嚢胞性陰影 3 例、両側肺門腫脹 4 例、胸水貯留 2 例、単発性非限局性(浸潤状)陰影 3 例、単発性大限局性(塊状)陰影 3 例、びまん性間質性、微小結節性および混合陰影 3 例、縦隔の異常陰影 4 例であった。

全症例の LLR は 0.0 を示した症例が 47 例 (60.3%), 0.0 から 1.0 の範囲に分布した症例が 29 例 (37.1%), 1.0 以上を示した症例はわずか 2 例 (2.6%) であった。全症例の LLR の平均値は

**Table 2** Classification of chest roentgen findings for 78 cases

|   |    |
|---|----|
| The solitary circumscribed pulmonary nodule . . . . .           | 43 |
| Multiple circumscribed pulmonary nodule . . . . .               | 5  |
| Lobar and segmental consolidation or atelectasis . . . . .      | 4  |
| Linear, bandlike and tubular shadows . . . . .                  | 4  |
| Cavity and cystic lesion . . . . .                              | 3  |
| Bilateral hilar enlargement . . . . .                           | 4  |
| Pleural effusion . . . . .                                      | 2  |
| The single non-circumscribed lesion . . . . .                   | 3  |
| Large circumscribed (Mass) lesion . . . . .                     | 3  |
| Diffuse interstitial, micronodular and mixed patterns . . . . . | 3  |
| Mediastinal lesions . . . . .                                   | 4  |
| Total   | 78 |

**Table 3** Distribution and mean of log-likelihood-ratio calculated for 78 cases

| Log-likelihood-ratio (LLR) |         |        |         |
|----------------------------|---------|--------|---------|
| 0.0                        | 0.0-1.0 | 1.0≤   | (Total) |
| 42                         | 29      | 2      | (78)    |
| (60.3%)                    | (37.1%) | (2.6%) | (100%)  |
| Mean±S.D.                  | (n=78)  |        |         |
| 0.191±0.308                |         |        |         |

**Table 4** The mean LLR for squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and undifferentiated carcinoma

|                            | Squamous cell carcinoma (n=26) | Adenocarcinoma (n=22) | Undifferentiated carcinoma (n=11) |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Log-likelihood-ratio (LLR) | 0.147 ±0.253                   | 0.264 ±0.385          | 0.325 ±0.328                      |

0.191±0.308 (n=78) と低値を示した (Table 3)。LLR の最高値は 1.63 であった。

最終診断が肺癌と決定され、組織分類が判明した 59 例につき、組織別に LLR の平均値を求めた (Table 4)。扁平上皮癌 (n=26) は 0.147±0.253、腺癌 (n=22) は 0.264±0.385、未分化癌 (n=11) は 0.325±0.328 であり、いずれも低値を示した。

##### 2. 病期診断のためのガリウムシンチグラフィ

手術が施行できた肺癌 27 例について、ガリウムシンチグラフィによる TNM 分類の変更の状況を

**Table 5** TNM classification before and after Ga-67 citrate scan and post-surgical TNM classification in 27 cases who underwent operation of lung cancer

| No. | Before Ga-67 scan                               | After Ga-67 scan                                | Post-surgical                                 |
|-----|---|---|---|
| 1   | T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> |
| 2   | T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 3   | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 4   | T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> |
| 5*  | (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ) | (T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> ) | pT <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> |
| 6*  | (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> ) | (T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> ) | pT <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> |
| 7   | T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> |
| 8†  | (T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> ) | (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> ) | pT <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>1</sub> |
| 9   | T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 10  | T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 11* | (T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> ) | (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> ) | pT <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> |
| 12† | (T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> ) | (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> ) | pT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 13  | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> |
| 14  | T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> |
| 15  | T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 16† | (T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ) | (T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> ) | pT <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 17  | T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> |
| 18  | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 19† | (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ) | (T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> ) | pT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 20  | T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> |
| 21  | T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> |
| 22  | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 23† | (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ) | (T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> ) | pT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> |
| 24* | (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ) | (T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> ) | pT <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> |
| 25  | (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> ) | (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> ) | pT <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> |
| 26  | T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> |
| 27  | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>    | pT <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> |

Parentheses denote change of TNM classification by Ga-67 citrate scan

\*: True positive Ga-67 citrate scan for N factor

†: False positive Ga-67 citrate scan for N factor

Table 5 に示す。ガリウムシンチグラフィによって TNM 分類の変更がなされたのは 27 例中 10 例 (37%) である (括弧で示す)。N 因子の変更がなされたのは 27 例中 9 例 (33%) である。9 例中 4 例 (\*印) はガリウムシンチグラフィ施行後の N 因子が術後組織病理分類の N 因子と一致した。一方、9 例中 5 例 (†印) は false positive 例であった。また、胸部 X 線写真およびガリウムシンチグラフィの N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub> に関する sensitivity, specificity を Table 6 に示す。

なお、原発性肺癌 62 例のうち、ガリウムシン

**Table 6** Sensitivity and specificity of N<sub>1</sub> and N<sub>2</sub> using chest X-ray film and  $^{67}\text{Ga}$ -citrate scintigraphy

|             | N <sub>1</sub>   |                   | N <sub>2</sub>    |                   |
|-------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|             | X-P              | Ga                | X-P               | Ga                |
| Sensitivity | 56.3 %<br>(9/16) | 68.8 %<br>(11/16) | 30.0 %<br>(3/10)  | 60.0 %<br>(6/10)  |
| Specificity | 63.6 %<br>(7/11) | 36.4 %<br>(4/11)  | 94.1 %<br>(16/17) | 88.2 %<br>(15/17) |

チグラフィ陽性例は 57 例 (91.9%) であった。ガリウムシンチグラフィにて陽性像を示した原発性肺癌の原発巣の大きさは、最大は摘出標本にて 7.3×6.5×4.0 cm (腺癌) であり、最小は 1.8×1.0×1.0 (扁平上皮癌) であった。長径の平均は 4.1 cm であった。摘出したリンパ節転移巣の大きさは、残念ながら正確に計測していない。

ガリウムシンチグラフィによって治療方法の変更がなされたのは 78 例中 8 例 (10.3%) であった (Table 7)。8 例中 7 例は M 因子がガリウムシンチグラフィによって指摘されたためであり、1 例は N 因子が N<sub>1</sub> から N<sub>2</sub> に変更されたためである。しかし、8 例の肺癌に関する Log-likelihood-ratio の平均は 0.30 であった。

臨床的、明らかに遠隔転移を有し、全身スキャンを施行しえた症例のうち、転移巣にガリウムが集積した症例は 19 例中 9 例 (47%) であった (Table 8)。しかし、ガリウムシンチグラフィにて初めて遠隔転移巣を検出しえた症例は 1 例もなかった。また、骨転移を有する症例 (4 例) は骨シンチグラフィでいずれも多発性転移を示したが、ガリウムシンチグラフィは、全例とも骨転移巣の一部に陽性像を示したに過ぎなかった。

N 因子の検索にガリウムシンチグラフィが有用であった 1 症例を Fig. 2 に示す。

## V. 考 察

1969 年 Edwards と Hayes<sup>1)</sup> が  $^{67}\text{Ga}$ -citrate による腫瘍シンチグラフィを報告して以来、多くの研究がなされ、現在では最も信頼性の高い腫瘍シンチグラフィ剤として広く使用されている。特に、



Table 7 Eight cases with change in therapeutic plan by Ga-67 citrate scan

| No. | Patients |   | Before Ga-67 scan |   | After Ga-67 scan |  | LLR  | Final diagnosis         |
|-----|----------|---|-------------------|---|------------------|--|------|-------------------------|
|     |          |   | D.C. (%)          | Therapeutic plan (TNM)                                    | D.C. (%)         | Therapeutic plan (TNM)                                       |      |                         |
| 1   | 53 y     | F | 70                | Surgery (T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> )   | 90               | Chemotherapy (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> ) | 0.59 | Adenocarcinoma          |
| 2   | 71 y     | M | 90                | Surgery (T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> )   | 90               | Radiation (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> )    | 0.00 | Squamous cell carcinoma |
| 3   | 48 y     | F | 90                | Surgery (T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> )   | 90               | Radiation (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> )    | 0.00 | Squamous cell carcinoma |
| 4   | 70 y     | M | 90                | Surgery (T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> )   | 90               | Radiation (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> )    | 0.00 | Squamous cell carcinoma |
| 5   | 69 y     | M | 80                | Radiation (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> ) | 90               | Chemotherapy (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> ) | 0.35 | Adenocarcinoma          |
| 6   | 73 y     | M | 60                | Radiation (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> ) | 80               | Chemotherapy (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> ) | 0.43 | Squamous cell carcinoma |
| 7   | 53 y     | M | 90                | Radiation (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> ) | 99               | Chemotherapy (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> ) | 1.04 | Large cell carcinoma    |
| 8   | 60 y     | M | 90                | Radiation (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> ) | 90               | Chemotherapy (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> ) | 0.00 | Small cell carcinoma    |

D.C.: Diagnostic confidence, LLR: Log-likelihood-ratio.

Table 8 Detection of distant metastases in lung cancer using Ga-67 citrate scan

|                                      | Detection  | No detection | Total |
|--------------------------------------|------------|--------------|-------|
| Bone metastases                      | 4          | 3            | 7     |
| Supraclavicular lymphnode metastases | 5          | 3            | 8     |
| Axillar lymphnode metastases         | 0          | 1            | 1     |
| Brain metastases                     | 0          | 2            | 2     |
| Liver metastases                     | 0          | 1            | 1     |
| Total                                | 9<br>(47%) | 10<br>(53%)  | 19    |

<sup>67</sup>Ga-citrate は悪性リンパ腫, 肺癌, 肝細胞癌, 悪性黒色腫などには高率に集積することが知られており<sup>11)</sup>, その診断のみならず転移巣の検索にもガリウムシンチグラフィは利用されている。

肺癌の原発巣の陽性率については多くの報告があるが, 多くは 80~90% の高い陽性率を示している<sup>12-14)</sup>。そのため, わが国では胸部 X 線写真にて異常陰影を指摘された症例に対し, 病巣の悪性・良性の鑑別および転移巣の検索を目的としてガリウムシンチグラフィが施行されることが多い<sup>15)</sup>。しかし, <sup>67</sup>Ga-citrate は炎症性病巣, サルコ

イドーシス, 珪肺, 肺線維症などにも陽性像を示すことが知られている<sup>6)</sup>。また, ガリウムシンチグラフィの陽性率は腫瘍の大きさ, 組織型により異なる<sup>16,17)</sup>。したがって, 肺癌の診断過程において, スクリーニング検査としてのガリウムシンチグラフィがどの程度有用であるかを客観的に評価する必要がある。

今回, われわれは胸部 X 線写真とガリウムシンチグラフィを対比し, ガリウムシンチグラフィは胸部 X 線写真以上の有用性がどの程度あるかを prospective に評価した。胸部異常陰影を有する患者は診断の次のステップとして, 胸部 X 線断層写真が撮影されるのが通常の手順である。したがって, スクリーニング検査としてのガリウムシンチグラフィの有用性は, 異常陰影に <sup>67</sup>Ga-citrate が集積したかどうかではなく, 胸部 X 線断層写真の所見以上の情報がどの程度得られるかにあると言える。これまでのガリウムシンチグラフィに関する多くの報告は, ガリウムシンチグラフィの有用性を単に sensitivity, specificity で示しており, 胸部 X 線写真, X 線 CT 所見との対比検討を行った報告は少ない。また, 胸部 X 線写真所見による診断的確信度 (Diagnostic confidence) とガリウム

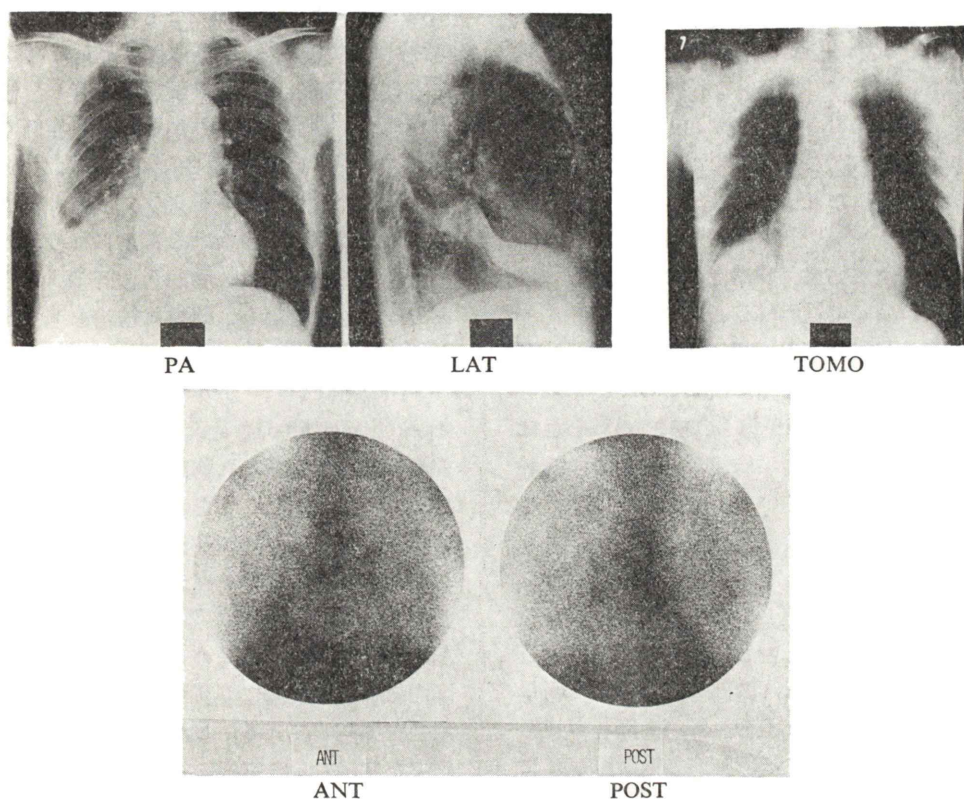


Fig. 2 Chest X-ray films and  $^{67}\text{Ga}$ -citrate scintigrams of 64 year-old male with lung cancer (Squamous cell carcinoma, well differentiated). PA and lateral chest films show the atelectasis of the middle lobe due to bronchial obstruction. The tomography reveals the circumscribed pulmonary nodules in the atelectatic lobe. There are abnormal tracer accumulations in the lower part of the right lung, the pulmonary hila and the upper mediastinum. Primary bronchial carcinoma arising from the middle lobe and multiple lymphnode metastases (the right pulmonary hilum and the mediastinum) were recognized by operation. The size of the primary lesion was  $3.2 \times 2.7 \times 2.6$  cm.

シンチグラフィのそれとの対比を検討した報告はない。

われわれは肺癌の診断過程におけるガリウムシンチグラフィの影響力を評価するため、Bayesの定理に基づくLog-likelihood-ratio (LLR)法を用いて、その影響力を数値化することを試みた。

LLRはもともと統計学的推論から導かれた概念であるが、診断的検査の価値を評価するにはきわめて有用である。なぜなら、LLRはある疾患の診断過程において、ある検査の影響力を数値化

できるだけでなく、正常例も異常例と同等に評価できるからである。正常という結果自体、重要な検査所見であり、診断の可能性をしばしば大きく変えるものである。したがって、LLRはガリウムシンチグラフィ陽性例のみならず、陰性例、疑陽性例も同時に評価できる方法で、利用価値が高いと考えられる。

今回の検討では、胸部異常陰影を有する78例の肺癌診断過程におけるガリウムシンチグラフィのLLRの平均値は  $0.191 \pm 0.308$  と低値を示し、肺



癌に限ってみても LLR は低値であった。この値は急性腹症を有する患者における急性胆嚢炎の診断過程において、胆道シンチグラフィの LLR の平均値が  $1.48 \pm 0.93$  であったとの報告<sup>18)</sup>があるが、それに比し、かなり低値である。したがって、肺癌の診断過程におけるスクリーニング検査としてのガリウムシンチグラフィの影響力は小さく、内科医、外科医が従来より期待しているほどの意義をもっていないと思われる。

なお、われわれの今回の評価は1人の放射線専門医による評価であり、読影医によって得られる LLR 値は異なることが予想される。われわれは現在のところ、LLR の平均値がどの程度の統計学的な重要性を意味しているか、文献的に示すことができない。しかし、今回経験した以下のような例を上げることによって、肺癌の診断過程におけるスクリーニング検査としてのガリウムシンチグラフィの影響力は小さいということを類推することができる。すなわち、胸部X線写真上で明らかな結節状陰影を認めた場合、肺癌を疑わぬ読影医はないであろう。さらに、胸部X線断層写真にて辺縁にくぼみや放射状の小索状陰影(癌放射)を認めれば、肺癌の診断的確信度はかなり高まる。あるいは、結節状陰影内に石灰化を認めた場合、肺癌の可能性はきわめて低くなる。ガリウムシンチグラフィを施行することにより、陽性像あるいは陰性像を得たとしても読影医の診断的確信度を大きく変えるものではない。

一方、肺癌におけるガリウムシンチグラフィの意義は肺癌の診断よりもN因子の検索にあるとする報告<sup>4)</sup>がある。われわれの場合、N<sub>1</sub>に関してガリウムシンチグラフィの sensitivity は 68.8%と比較的高値を示したが、specificity は 36.4%と低値を示した。前額面断層像を含めた胸部X線写真の specificity が 63.6%であったのに比し、ガリウムシンチグラフィの specificity はかなり低値を示した。この原因は高齢者、過度の喫煙者が多くを占めたため、肺門部の生理的集積を N<sub>1</sub> と診断したことによるとと思われる。<sup>67</sup>Ga-citrate の肺門への生理的集積の頻度は報告者により異なるが<sup>19,20)</sup>、

山岸ら<sup>20)</sup>によると加齢とともに陽性率は増加し、60歳以上では45%にみられたとしている。肺癌患者には高齢者が多く、喫煙歴を有し、他の呼吸器疾患合併例も多いことから、No 症例でも肺門部陽性例が多いと推察される。したがって、N<sub>1</sub> の検索にガリウムシンチグラフィをルーチンに用いることは意義が少ないと考えられる。肺門部に集積を示した場合は、胸部X線写真、X線CTなどと十分対比検討し、慎重に結論を下すべきであろう。

N<sub>2</sub> に関しては、ガリウムシンチグラフィの sensitivity は 60.0%, specificity は 88.2%であった。前額面断層像を含めた胸部X線写真の sensitivity が 30.0%であったことを考慮すると、ガリウムシンチグラフィの sensitivity は高い。縦隔内転移におけるガリウムシンチグラフィの sensitivity に関しては、75%から100%の報告が多い<sup>4,21,22)</sup>。Alazraki ら<sup>21)</sup>は100%の sensitivity を報告し、縦隔内転移巣の検索にガリウムシンチグラフィの有用性を強調している。しかし、縦隔鏡検査との対比であり、対象の選択にも問題がある。また、肺癌原発巣の腫瘍径が3cm以下の場合は<sup>67</sup>Ga-citrate の原発巣陽性率は50%以下の報告が多く<sup>12,23)</sup>、腫瘍径1.5cm以下は検出困難であるという<sup>24)</sup>。バックグラウンドの高い縦隔では3cm以下のリンパ節転移の検出はなお一層困難と思われる。

しかし、胸部X線写真に比してガリウムシンチグラフィの sensitivity は明らかに高く、肺門部と異なり偽陽性例が少ない。今回の検討では、転移巣の大きさの測定および転移巣の<sup>67</sup>Ga-citrate の集積程度の測定を行わなかったが、小細胞癌では<sup>67</sup>Ga-citrate の集積程度が比較的高いことが多く<sup>16,17)</sup>、組織によっては腫瘍径3cm以下の縦隔内転移巣でも検出可能な場合があると思われる。また、ガリウムシンチグラフィによる治療方法の変更がなされたのは8例(10.3%)であったが、このうち、ガリウムシンチグラフィが決定的役割をはたしたのは縦隔内リンパ節転移を検出した2例(2.6%)であった。以上から、スクリーニング



検査としてのガリウムシンチグラフィの有用性は  $\text{N}_2$  の検索にあるのではないと思われる。

ガリウムシンチグラフィによるM因子の検出に関しては、検出率47%が得られた。この値はDeLandら<sup>12)</sup>の報告とほぼ一致する。しかし、retrospectiveに検討した結果、 $^{67}\text{Ga}$ -citrateが集積した転移巣はすべて、理学的所見および単純X線検査によりガリウムシンチグラフィ施行前に検出されていたものである。したがって、他の諸検査、X線CT、超音波検査、骨シンチグラフィなどがM因子検索には必要であり、ガリウムシンチグラフィの所見のみに依頼することは危険と思われる。

## VI. 結 論

1) 胸部異常陰影を有する患者78例について、肺癌診断過程におけるガリウムシンチグラフィの有用性をLLR法によって評価した。

その結果、LLRの平均値は $0.191 \pm 0.308$ と低値を示し、肺癌診断過程におけるガリウムシンチグラフィのスクリーニング検査としての意義は少ないと思われた。

2) 肺癌におけるガリウムシンチグラフィの有用性は主として  $\text{N}_2$  の検索にあると思われた。

本稿の要旨は第22回日本核医学会総会において発表した。

なお、本研究の一部は財団法人資生会研究所の援助を受けた。記して謝意を表する。

## 文 献

- Edwards CL, Hayes RL: Tumor scanning with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. *J Nucl Med* **10**: 103-105, 1969
- Kinoshita F, Ushio T, Maekawa A, et al: Scintiscanning of pulmonary diseases with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. *J Nucl Med* **15**: 227-233, 1973
- Higashi T, Nakayama Y, Murata A, et al: Clinical evaluation of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate scanning. *J Nucl Med* **13**(3): 196-201, 1972
- DeMeester TR, Bekerman C, Joseph JG, et al: Gallium-67 scanning for carcinoma of the lung. *J Thoracic and Cardiovascular Surgery* **72**: 699-708, 1976
- 志田寿夫, 千代谷慶三, 三品陸人, 他: 珪肺症のガリウムシンチグラム, 安河内 浩編, 悪性腫瘍のRI診断—Ga-67を中心に. 医学図書出版, 東京, 1973, p. 62
- Bekerman C, Hoffer PB, Bitran JD, et al: Gallium-67 citrate imaging studies of the lung. *Seminars in Nucl Med* **10**: 286-301, 1980
- 臨床・病理: 肺癌取扱い規約. 改訂第2版, 日本肺癌学会編, 金原出版(株), 東京, 1982
- Bayes T: Essay towards solving a problem in the doctrine of chances. *Phil trans Roy Soc* **53**: 370-418, 1963
- Edwards W, Lindman H, Savage LJ: Bayesian statistical inference for psychological research. *Psychol Rev* **70**: 193-242, 1963
- Lillington GA, Jamplis PW: A diagnostic approach to chest diseases, Williams & Wilkins company, Baltimore, 1965
- Hoffer P: Status of Gallium-67 in tumor detection. *J Nucl Med* **21**: 394-398, 1980
- Deland FH, Sauerbrun BJL, Boyd C, et al:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate imaging in untreated primary lung cancer: preliminary report of cooperative group. *J Nucl Med* **15**: 408-411, 1974
- Ito Y, Okuyama S, Awano T, et al: Diagnostic evaluation of  $^{67}\text{Ga}$  scanning of lung cancer and other diseases. *Radiology* **101**: 355-362, 1971
- Lesk DM, Wood TE, Carroll E, et al: The application of  $^{67}\text{Ga}$  scanning in determining the operability of bronchogenic carcinoma. *Radiology* **128**: 707-709, 1978
- 高木八重子: シンポジウム II, 核医学検査の進歩と問題点, 腫瘍イメージング. 指定発言, 第22回日本核医学会総会, 東京, 1982
- Higashi T, Wakao H, Nakamura K, et al: Quantitative Gallium-67 scanning for predictive value in primary lung carcinoma. *J Nucl Med* **21**: 628-632, 1980
- 菅原 正, 田中 修, 井口博善: 肺癌における  $^{67}\text{Ga}$  摂取比の有用性について. *日本医放会誌* **41**: 539-543, 1981
- Freitas JE, Fink-Bennett DM, Thrall JH, et al: Efficacy of hepatobiliary imaging in acute abdominal pain: Concise communication. *J Nucl Med* **21**: 919-924, 1980
- 星 博昭, 山田浩己, 川平幸三郎, 他: 正常胸部 X線像を示す患者における  $^{67}\text{Ga}$ -citrate の肺門部集積について. *日本医放会誌* **42**: 683-690, 1982
- 山岸二郎, 小林はる美, 山口 学, 他:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate の肺門への生理的集積の検討. *Radioisotopes* **31**: 542-545, 1982
- Alazraki NP, Ramsdell JW, Taylor A, et al: Reliability of gallium scan chest radiography compared to mediastinoscopy for evaluating mediastinal

- spread in lung cancer. *Am Rev Resp Dis* **117**: 415-420, 1978
- 22) Fosburg RG, Hopkins GB, Kan MK: Evaluation of the mediastinum by gallium-67 scintigraphy in lung cancer. *J Thoracic and Cardiovascular Surgery* **77**: 76-82, 1979
- 23) 鴨井逸馬: 原発性肺癌に対する  $^{67}\text{Ga}$ -citrate シンチグラフィの有用性の検討——手術可能例における評価. *臨放* **26**: 751-755, 1981
- 24) Bekerman C, DeMeester TR, Skinner DR: The value of high-count  $^{67}\text{Ga}$ -citrate scans in the staging of lung carcinoma. *Medical Radionuclide Imaging, Vol II*, Vienna, IAEA, 1976, p. 351

### Summary

#### Reassessment of the Clinical Usefulness of $^{67}\text{Ga}$ -citrate Scanning in Lung Cancer Using a Log-likelihood-ratio Method

Shigeru KOSUDA\*, Yoshihiro NISHIMURA\*\*, Noboru YANAI\*\*, Akio AOYAGI\*\*\*, Masahiro ENDO\*\*\*\*, Yaeko TAKAGI\*\*\*\*, Atushi KUBO\*\*\*\* and Shozo HASHIMOTO\*\*\*\*

\*Department of Radiology, Okura National Hospital

\*\*Department of Surgery and \*\*\*Internal Medicine, Seiranso-Byoin National Sanatorium

\*\*\*\*Department of Radiology, Keio University School of Medicine

To reassess prospectively clinical usefulness of Ga-67 imaging in abnormal shadow on chest roentgenogram, 78 patients were scintigraphed after intravenous injection of 111MBq (3 mCi) of Ga-67 citrate. Before and after Ga-67 scanning, the same physician completed two questionnaires indicating his differential diagnosis, diagnostic confidence (expressed as a percentage) and therapeutic plan, referring chest roentgenograms (dorso-ventral and lateral views) and chest roentgen tomograms (frontal projection only). The impact of the imaging of the physician's diagnostic confidence was expressed as a log-likelihood-ratio (LLR).

The mean log-likelihood-ratio (LLR) for this

series was  $0.191 \pm 0.308$  ( $n=78$ ), with 47 out of 78 (60.3%) patients demonstrating a LLR, 0.00. In only two out of 78 (2.6%) patients, a LLR greater than 1.0 was achieved.

These results reflect the little impact of Ga-67 scanning on the decision-making process for lung cancer.

However, Ga-67 scanning may be useful for detecting N<sub>2</sub> (mediastinal lymphnode) and determining of the staging in patients with lung cancer, indicating a sensitivity of 60.0% and a specificity of 88.2%.

**Key words:**  $^{67}\text{Ga}$ -citrate, lung cancer, log-likelihood-ratio, tumor scintigraphy.