

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	中山理寛
学位論文題目 Dual-time-point F-18 FDG PET/CT imaging for differentiating the lymph nodes between malignant lymphoma and benign lesions (悪性リンパ腫病変と良性リンパ節の鑑別における18F-FDG PET/CT2点間撮像の有用性)			
共著者名 沖崎貴琢, 石戸谷俊太, 坂口美喜, 佐藤順一, 油野民雄			
Annals of Nuclear Medicine 27巻3号 平成25年 4月掲載予定 [DOI: 10.1007/s12149-012-0669-1]			
研究目的			
<p>悪性リンパ腫はアメリカ合衆国では75190人の新規患者, 20620人の年間死亡数(2011年)を示すなど, 比較的罹患数の多い疾患であり, 近年そのステージングや治療効果判定に 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CTは広く用いられるようになったが, 肺炎, サルコイドーシス等の炎症に伴う非特異的反応性リンパ節にFDGが集積することも多く, 悪性リンパ腫病変と良性のリンパ節との鑑別が困難なことが少なくない. 頭頸部癌や肺癌, 乳癌, 膵癌及び骨悪性腫瘍において, 良性腫瘍と比較して, FDG集積が経時的に集積増加を示すことが報告されているが, 悪性リンパ腫と良性リンパ節との鑑別に関する報告はない. そこで今回, FDGの経時的体内動態の違いを応用して, 後期像撮像追加の2点間撮像による悪性リンパ腫と良性リンパ節との鑑別の可能性を検討した.</p>			
材料・方法			
<p>FDG-PETで集積を認めた310リンパ節(悪性リンパ腫30例, 195リンパ節病変, 及び良性リンパ節へ集積を認めた54例の計, 115リンパ節)を対象とした. 悪性リンパ腫の疾患内訳は, びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(12例), 濾胞性リンパ腫(10例), T細胞性リンパ腫(5例), ホジキンリンパ腫(2例), マントル細胞リンパ腫(1例)である. 良性疾患に関しては, リンパ炎(10例), 肺炎(9例), 関節リウマチ(3例), サルコイドーシス(2例)等に伴う反応性リンパ節である. 全例にFDG-PET/CTを逐次計2回施行(18F-FDGを3.7 MBq/kg 投与後, 50分と100分で撮像)した. 患者は4時間以上の絶食とし, 検査前に血糖値は120mg/dl未満であることを確認した.</p>			
<p>PET/CT装置(GE社製Discovery VCT)を使用した. その際, CTに関しては, 管電圧: 120kV, 管電流: 早期像100mA(後期像 50mA)の条件下で撮像した. PETに関しては, 一般的に用いられている3次元逐次近似法(3D-OSEM)を用いて画像を再構成した.</p>			

評価法は、各リンパ節に対して関心領域 (ROI) を設定し、設定したROI内の早期の最大標準摂取量 (early SUVmax)、後期の最大標準摂取量 (delayed SUVmax) を計測し、引き続き、早期と後期の最大標準摂取量の差分 (D-SUVmax)、及び平均変化率 (RI-SUVmax) を算出した。これらの値の至適カットオフ値を受信者動作特性曲線 (ROC曲線) より求めた。その値における感度、特異度を求め、ROC曲線下面積 (AUC) の有意差を評価した。また、2名の核医学専門医が各患者の縦隔の血液プールとリンパ節病変の集積を比較して、リンパ節の集積度を4段階 (0:血液プールより低下, 1:血液プールと同等, 2:血液プールより軽度増加, 3:血液プールより高度増加) の visual score で評価し、その有意差を検定した。さらにそれぞれの指標において、悪性リンパ腫と良性リンパ節間の統計学的有意差の有無に関して t 検定を行った。P値0.05未満を有意差ありと判断した。

成 績

ROC曲線より求めた至適カットオフ値を用いた時の感度及び特異度は、early SUVmaxの至適カットオフ値はSUVmaxが3を超えた場合で、感度70.8%、特異度58.2%、delayed SUVmaxの至適カットオフ値はSUVmaxが4を超えた場合で、感度70.8%、特異度58.2%、D-SUVmaxの至適カットオフ値はSUVmaxが1を超えた場合で、感度82.6%、特異度65.2%、RI-SUVmaxの至適カットオフ値はSUVmaxが0.22を超えた場合で感度72.8%、特異度55.7%であった。D-SUVmaxでは感度が80%を超えるまでに、また特異度も65.2%までに増加した。AUCの値はearly SUVmaxで0.715、delayed SUVmaxで0.772、D-SUVmaxで0.809、RI-SUVmaxで0.684であった。early SUVmaxのAUCと比較し、delayed SUVmaxのAUC (P<0.005)、D-SUVmaxのAUC (P<0.005) で有意差を認めしたが、RI-SUVmaxのAUCでは有意差は認めなかった。Visual scoreに関しては後期像でSUVmaxは増加傾向にあったが、有意差は認められなかった。また、early SUV max, delayed SUVmax, D-SUVmax, RI-SUVmaxの各平均SUVmaxは、悪性リンパ腫でそれぞれ 6.70 ± 5.43 , 8.62 ± 6.27 , 1.91 ± 1.33 , 0.38 ± 0.23 、良性リンパ節で 3.37 ± 2.43 , 4.16 ± 2.44 , 0.80 ± 1.04 , 0.25 ± 0.25 であった。すべての指標で良性リンパ節と比べて、悪性リンパ腫において有意に増加した (P<0.01)。

考 案

今回の検討では、delayed SUVmaxとD-SUVmaxのAUCがearly SUVmaxのそれと比較し、有意に増加した。特にD-SUVmaxのAUCに関しては、4つの指標の中で最もよい指標であり、後期像の追加撮像により、悪性リンパ腫診断における感度及び特異度双方の改善が示唆された。D-SUVmaxは早期と後期のSUVmaxの差を求めるだけで比較的簡便に計算される。悪性腫瘍では一般にFDG投与後数時間にわたり集積が増加するとされており、さらにその集積度とグルコース輸送体膜蛋白であるグルコーストランスポーター1 (Glut1) の発現率は関連があると報告されている。したがって、後期像で悪性病変と良性病変の集積の差が明瞭になり、診断に有用となるものと考えられる。悪性リンパ腫の診断に関してはearly SUVmaxのカットオフ値を設定して診断する報告もあるが、実際の臨床の場では、炎症等を含めた良性のリンパ節で

も高いSUV_{max}を示すことが多いために、偽陽性の原因となり、診断に苦慮することが少なくない。このような場合に、後期像の追加撮像は、良性/悪性の鑑別において、より有用な指標を供与しうると考えられる。

悪性リンパ腫診断における生検に際しては、胸腔及び腹腔内など表在に腫大リンパ節を認めない場合には、より侵襲度が増し、合併症のリスクも高くなるおそれがある。したがって、今回の結果で良性リンパ節の可能性が高いと診断された症例に関しては、表在に腫大リンパ節を認めない場合に、直ちに生検を実施しないで3-6ヶ月後の経過観察という方針も選択肢の一つとなり得る。

なお、今回の結果より後期像一回のみの撮像で十分との解釈も考えられるが、腸間膜リンパ節と腸管の生理的集積との鑑別や尿管との区別には、早期と後期の2回撮像することで、後期像で集積が移動すれば、腸管の生理的集積や尿管と判断でき、移動しなければリンパ節病変と診断できる2回撮像法のメリットがある。また、その他の偶発的な異常集積の良性/悪性の解釈にも有用な場合もある。さらに、これらのメリットに加えて、今回の結果から、集積度に関しても比較的簡便なD-SUV_{max}の採用により、良性リンパ節と悪性リンパ腫病変の鑑別に有用であることが新たに示された。

結 論

FDG-PET/CTにおいて早期と後期の2点間撮像を行うことで、悪性リンパ腫と良性リンパ節間で経時的集積変化の違いが明らかとなり、両者の鑑別に有用な指標が新たに供与された。




引 用 文 献

1. Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in lymphoma. *J Nucl Med.* 2006;47:1326-34.
2. Shinya T, Fujii S, Asakura S, Taniguchi T, Yoshio K, Alafate A, et al. Dual-time-point F-18 FDG PET/CT for evaluation in patients with malignant lymphoma. *Ann Nucl Med.* 2012;13. [Epub ahead of print]
3. Ahmadzadehfar H, Rodrigues M, Zakavi R, Knoll P, Mirzaei S. Prognostic significance of the standardized uptake value of pre-therapeutic (18)F-FDG PET in patients with malignant lymphoma. *Med Oncol.* 2011;28:1570-6.

参 考 論 文

1. Kakhki VR. Positron emission tomography in the management of lung cancer. *Ann Thorac Med.* 2007; 2: 69-76.
2. Schrepfer T, Haerle SK, Strobel K, Schaefer N, Hälg RA, Huber GF. The value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of primary extranodal head and neck lymphomas. *Laryngoscope.* 2010;120:937-44.
3. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics.* 2004;24:523-43.
4. Castellucci P, Zinzani P, Pourdehnad M, Alinari L, Nanni C, Farsad M, et al. 18F-FDG PET in malignant lymphoma: significance of positive findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:749-56.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	中山 理寛
<p>審査委員長 三代川 齊之 </p> <p>審査委員 鳥本 悦宏 </p> <p>審査委員 油野 民雄 </p>			
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Dual-time-point F-18 FDG PET/CT imaging for differentiating the lymph nodes between malignant lymphoma and benign lesions.</p> <p>(悪性リンパ腫病変と良性リンパ節の鑑別における18F-FDG PET/CT2点間撮像の有用性)</p>			
<p>本論文は、悪性リンパ腫と他の良性リンパ節病変の鑑別に、F-18 FDG PET/CTによる早期像と後期像の2点間撮像が有用であるとしたもの。</p> <p>頭頸部・肺・乳腺・膵臓・骨などの腫瘍性病変に関しては、良性腫瘍に比し悪性腫瘍でのFDGの経時的集積増加が認められることが知られているが、リンパ節の良悪病変鑑別に関する検討報告はない。</p> <p>リンパ節病変に関しては、近年、悪性リンパ腫のステージングや治療効果判定のためばかりでなく、腫脹したリンパ節の良悪鑑別目的でも18F-FDG PET/CT検査が頻用されてきているが、悪性リンパ腫以外の良性リンパ節病変でもFDGの取り込みを認めることも多く、最終的には生検による病理診断が必要になることが稀ではない。</p>			

本論文では、FDGの取り込みを認めるリンパ節に対して早期と後期の2回撮像することにより良悪病変の鑑別に有用な指標となりえるかを検討した。

一般的に早期と後期の最大標準摂取量(SUVmax)の平均変化率(RI-SUVmax)が腫瘍性病変の良悪鑑別に有用とされるが、腫脹リンパ節病変に関しては、大きさや局在部位に拘わらず早期と後期のSUVmaxの差分(D-SUVmax)が良悪鑑別に有用な指標となることを明らかにした。生検が比較的困難とされる縦隔リンパ節や深部リンパ節病変に対しても良悪鑑別の指標を明らかに出来たことは臨床的にも大変意義がある。

但し、本論文での検討症例数が限られているため悪性リンパ腫の組織亜型との相関が得られていないこと、境界悪性病変に対する評価がなされていないこと、評価したリンパ節の病理学的確定診断が十分とはいえないことなど解明すべき課題も残る。また、PET/CTを2回撮像するという被検者への被爆線量の増加も懸念される。

論文提出者は、本論文の研究成果を背景から考察まで明快にプレゼンテーション出来、内容に関する質問や最新の関連情報に関しても適切に説明出来た。さらに本研究における課題や今後の研究の方向性に関しても適切な問題意識を有していた。

以上より本論文は医学博士の授与に値するものと考えらる。