

C. 産婦人科検査法

Obstetrical and Gynecological Examination

10. 婦人科疾患の PET 診断

FDG-PET for Gynecological Malignancies

はじめに

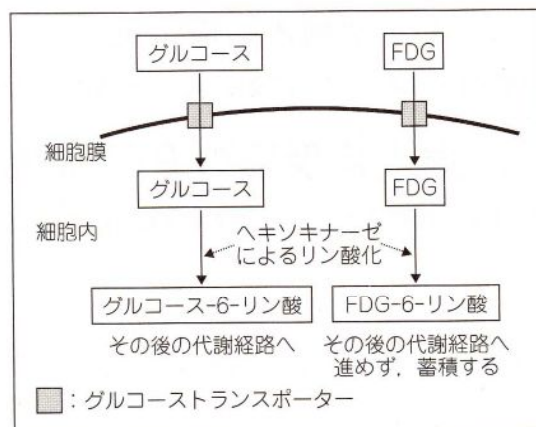
婦人科悪性腫瘍の領域においてもフッ素-18標識のフルオロデオキシグルコース (fluorodeoxyglucose: FDG)を用いたポジトロン断層撮像法(positron emission tomography: PET)検査が画像診断法の一つとして広く認識されつつある。数年前までは、臨床研究や高度先進医療として一部の施設で行われていたにすぎなかった検査であるが、現在では複合型 PET/CT 装置の普及、FDG の商用供給とあいまって、日常的に臨床の現場で利用される検査と位置づけられてきている。ここでは、婦人科悪性腫瘍領域における FDG-PET および PET/CT 検査の臨床応用について解説する。

1. FDG-PET, PET/CT とは？

PET 検査はポジトロンすなわち陽電子の放出核種を含んだ薬剤を体内に投与し、体内に分布した放射能を捉えることによって、生体の代謝情報や機能をみる検査である。1980～90年代には、主に脳や心臓の機能を計測するためのリサーチツールとして用いられた検査法であり、腫瘍性疾患への応用としては、薬剤の取り込みの程度で良悪性の鑑別に用いたり、治療の前後における薬剤の取り込みを評価し、治療効果判定に用いたりする臨床研究が行われていた。コンピュータの進歩を含むハードウェアの発展により、90年代の後半には、局所のみならず全身像を撮像することが一般的となった。形態画像のみでは診断し得ない病変を同定できることもあり、腫瘍性疾患の治療方針を考えるために、術前あるいは術後に FDG-PET 検査を行うことで腫瘍巣の広がりをよりの確に捉えることができる。こうして、形態画像を補足する形で PET 検査の臨床的有用性が認識されてきた。

PET 画像における集積状況を把握し、従来の形態画像で責任病巣を発見することによって、形態画像のみで診断していたときに比べると病変を効率的に同定することが可能となる。これは、多くの腫瘍細胞では糖代謝が亢進しており、グルコースと同じように FDG が腫瘍細胞に取り込まれ、そこに貯留するので、腫瘍巣を高いコントラストで描出することができるためである(図 C-10-1)。しかしながら、FDG は腫瘍特異的に集積するものではない。脳、扁桃、心筋、胃や大腸を含む腸管など、さまざまな臓器に非腫瘍性の集積がみられる。また、腎臓から尿中に排泄されるため、腎臓、尿管、膀胱などが描出される。特に婦人科領域に関しては、子宮や卵巣に対しても生理的な集積がみられることがわかっている¹⁾²⁾。子宮の集積は排卵期と月経期に多く、生殖可能年齢の女性に対して FDG-PET 検査を施行する場合には、この時期は避けて検査を施行することが望ましい。また問診による最終月経開始日の情報は、FDG-PET 画像を診断するうえでしばしば有用である。

このように、FDG-PET で集積を認めても、必ずしも病的とは限らないため、その集積を病変と考えるべきか、生理的な集積として無視すべきものか、判断に迷う場合も少なくない。また、明らかに病変が示唆される異常集積をみつけても、これに対応する形態異常を指摘できずに臨床上活かされない場合が存在する。複合型 PET/CT 装置の登場により、



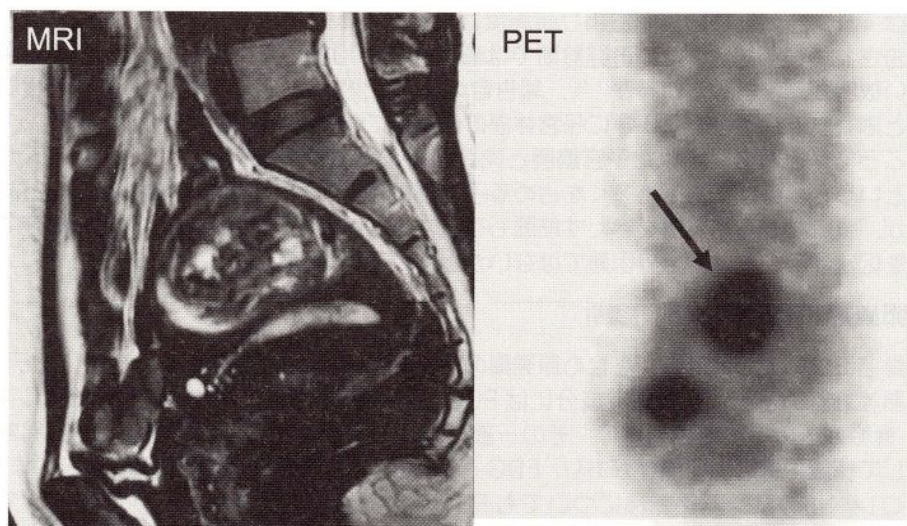
(図 C-10-1)

FDG が腫瘍細胞内に留まる原理。グルコースも FDG も細胞膜に発現したグルコーストランスポーターによって細胞内に流入し、ヘキソキナーゼの働きでリン酸化される。グルコース-6-リン酸の場合には、その後の代謝経路の基質となるのに対し、FDG-6-リン酸の場合には基質となることができず、また腫瘍の一部を除き脱リン酸を受けて細胞外に出ることもなく、細胞内に貯留することになる。

患者は1回の臥床でCTとPETの両者の画像を得ることができる。このことは、容易に精度の高い融合画像を作成できることにつながり、集積の意味づけがきわめて容易となる。こうして、病変なのか、生理的集積なのかPETのみでは鑑別しづかった集積の判断が行いやすくなり、またCTのみでは腸管などにまぎれて拾い上げられず、PETのみでは集積が淡いために異常と認識できないような集積の亢進部位が、両者の相乗効果によって病変の同定につながることもある。

現在本邦では、CTやMRなどの形態学的画像診断に続く精密検査として、PETまたはPET/CTが施行されることが多い。このため、PET/CT検査におけるCTの部分では過剰な放射線被曝を避けるために、線量を落として撮像することが一般的である。さらに造影剤も用いることは少なく、融合画像における形態情報は、通常の診断用のCTに比べると画質的に劣っていることが多い。欧米では、一部の症例において、すでに診断用の造影CTをPET/CTのCTに担わせようとする動きもみられる。

PET/CTが導入されてしまえば、この複合型装置を用いて効率的に病巣を発見していくことが望ましいが、機器が高価であるためにすべての施設で導入可能というわけではない。一方で、PET専用機なら備えているという施設もまだしばらくは存続すると思われる。近年、融合画像を作成するためのソフトウェアも進歩し、以前と比べると容易に融合画像が得られるようになっており、実際診断精度の向上につながることがわかってきた³⁾。この方法は、多少の手間はかかるものの、PET/CT装置と比較して安価なソフトウェアを準備するだけで診断精度を高めることができる点で、施設によっては有効な方法と考えられる。



(図 C-10-2)

49 歳，女性の子宮筋腫症例。MRI と FDG-PET の矢状断像を示す。悪性リンパ腫の治療後の評価として FDG-PET 検査を受けたところ，骨盤内に塊状の高集積を認めた（矢印）。MRI では変性筋腫と診断され，特に悪性腫瘍は疑われなかったが，摘出術が施行された。病理組織学的にも良性の変性筋腫のみであることが確認された。

2. 子宮癌における PET 診断

後述する卵巣癌と同様に，平成18年春の診療報酬改訂によって保険適用が開始された領域である。しかし悪性腫瘍の存在や良悪性の鑑別目的，あるいは治療効果の判定を目的としては適用を受けておらず，腫瘍が確認された場合の治療前の病期診断，さらには治療が行われた後に，再発病巣を検索するための再発診断に限って認められている。もっとも，子宮癌の場合には，その疾患の特徴から，良悪性の鑑別に PET が期待されることはほとんどないと推測される。付図 C-10-1 に多発性リンパ節転移を伴った子宮頸癌症例を示す。

術前のリンパ節転移については，Havrilesky et al. のメタアナリシスによれば FDG-PET 検査の診断精度は，傍大動脈リンパ節で感度84%，特異度95%，骨盤部リンパ節で感度79%，特異度99%とされている⁴⁾。Sironi et al. による最近の PET/CT の成績ではリンパ節転移に関して感度72%，特異度100%とされており，顕微鏡的な転移は PET でも検出できず，感度が低い⁵⁾。しかし時に傍大動脈リンパ節転移の検出に役立つことは以前から指摘されており⁶⁾，治療方針の決定に有用な情報になるとともに，PET で傍大動脈リンパ節転移を認めた場合には予後不良因子とされる⁷⁾。再発診断においては，メタアナリシスにて感度96%，特異度は81%と報告され⁴⁾，成績にばらつきはあるものの，概ね PET 検査の有用性を示唆するものが多い⁸⁾⁹⁾。子宮頸癌再発の場合には，骨盤内のみならず，傍大動脈のリンパ節転移(付図 C-10-2)や肺や鎖骨上窩リンパ節転移など，全身のさまざまな部位に転移をきたすことがあり，全身像を評価できることは大きなメリットにつながる。

子宮体癌については，病期診断，再発診断ともに報告が限られているが，術前の病期診

断では、リンパ節転移の感度および特異度は患者ベースでそれぞれ67%、94%であったと報告されている¹⁰⁾。また、再発診断では感度96~100%、特異度78~88%と子宮頸癌に近い数字が報告されているが¹¹⁾¹²⁾、報告自体がまだ少ないため、今後のさらなる検討が必要と思われる。付図 C-10-3 に子宮体癌の原発巣に FDG が集積した症例を示す。

ところで、日常ありふれた子宮筋腫と肉腫などの悪性腫瘍との鑑別に FDG-PET が有効かという点、確かに臨床上多くを占める子宮筋腫は FDG の有意な集積をほとんど認めないが、まれながら高集積をきたす筋腫も存在することが知られている¹³⁾。集積程度で良悪性を区別することはやはり困難ではないかと考えられる(図 C-10-2)。

3. 卵巣癌における PET 診断

卵巣癌についても質的診断を含む原発巣の評価には MRI が有効である。確かに PET でも、悪性細胞の密度が高い充実成分には FDG が高集積をきたす傾向があるが(図 C-10-4)、嚢胞成分の多い卵巣腫瘍で、その一部に悪性細胞が存在していたとしても、異常集積として認識できない可能性があり、FDG-PET による良悪性の鑑別は困難である。また、ミクロレベルのリンパ節転移についても PET では同定困難であり、術前評価としては PET/CT の役割には限界があるといわざるを得ない。その一方で、以前より臨床的有用性の報告が多いのは、術後の再発診断についてである。解剖学的特徴から進行した卵巣癌の場合には腹膜播種をきたしやすく、切除できるものは外科的に処置し、ミクロの病変に対しては化学療法を行うことが一般的である。メタアナリシスによれば、卵巣癌再発における FDG-PET 検査の感度は96%、特異度は81%であり⁴⁾、子宮頸癌と似たような成績が多数示されている^{14)~17)}。ただしセカンドルック手術による開腹所見を最終診断とした場合には感度は低く、小さな播種については、PET/CT であっても同定できないと考えられる。播種巣は、時に形態のみでは腸管との区別しづらいために確信を持って同定することが困難な場合があるが、PET で得られた情報をもとに病変の検出が容易となる(付図 C-10-5)。また腫瘍マーカーの上昇があるにもかかわらず、PET/CT で同定できない場合には、小さな病巣が散在していると判断し、セカンドルック手術による大きな病巣の切除のかわりに化学療法を継続するというように、治療方針を考えていくうえでの参考になることがある。さらに今後は、薬剤投与後の反応性を評価することで、予後との関連を検討することにも PET 情報が用いられる可能性がある¹⁸⁾¹⁹⁾。付図 C-10-6 には卵巣転移を伴った癌性腹膜炎の症例を示す。

4. その他の婦人科疾患における FDG-PET 診断

婦人科疾患における保険適用は、2007年現在、子宮癌と卵巣癌に対してのみ認められている。しかし、これはその他の婦人科疾患においては無効というわけではない。卵管癌や絨毛癌など、その他の婦人科悪性腫瘍でも多くの悪性腫瘍と同様に糖代謝が亢進していると考えられ、原理的には転移巣・再発巣の同定に FDG-PET/CT が有効であると期待されている²⁰⁾²¹⁾(付図 C-10-7)。まだエビデンスは不十分であるが、今後の症例の蓄積により、どのような状況で PET/CT を考慮すべきか検証していく必要がある。

5. 今後の PET 検査の展望

FDG が糖代謝の亢進を画像化しているが、炎症巣や一部の良性腫瘍にも集積がみられ、また尿中に排泄されることからしばしば尿路の近傍に位置する病変の同定が困難な場合がある。FDG 以外に有望な薬剤がないか以前より研究されている。炭素-11で標識されたコリンが、婦人科悪性腫瘍の同定に有用だったという報告がある²²⁾。またフッ素-18標識のフルオロチミジンは核酸代謝を画像化することによって、細胞増殖をより直接的に評価

しようとする薬剤であり、現在臨床研究が進められている。さらに、放射線治療を考えるうえでは、放射線が効きにくいとされる低酸素細胞をあらかじめ把握することによって、より有効な治療効果が期待できるかもしれない。フッ素-18標識のミソニダゾールなどを用いて、低酸素細胞を画像化できないかと検証が行われている。

おわりに

臨床の現場に FDG-PET および PET/CT が登場してまだ日が浅く、その臨床的な意義が十分確立しているとは言い難い。しかし、临床上必須と考えられる CT、MR のような形態学的画像診断に FDG-PET/CT のような機能画像を追加することによって、確信度が高まり、意外な病巣の発見等により適切な治療法の選択につながる可能性がある。これからは、医療経済効果の視点もふまえて、どのようにこの検査を組み込んで臨床に役立てるべきか、ますます議論していくことになるであろう。

《参考文献》

1. Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lievshitz G, Even-Sapir E. Normal and abnormal ^{18}F -FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients : assessment by PET/CT. *J Nucl Med* 2004 ; 45 : 266—271
2. Nishizawa S, Inubushi M, Okada H. Physiological ^{18}F -FDG uptake in the ovaries and uterus of healthy female volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005 ; 32 : 549—556
3. Nakamoto Y, Sakamoto S, Okada T, Matsumoto K, Minota E, Kawashima H, Senda M. Accuracy of image fusion using a fixation device for whole-body cancer imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2005 ; 184 : 1960—1966
4. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, et al : FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 183—191
5. Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, Colombo M, Mangioni C, Messa C, Fazio F. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer : detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006 ; 238 : 272—279
6. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging : a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 41—45
7. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3745—3749
8. Lai CH, Huang KG, See LC, Yen TC, Tsai CS, Chang TC, Chou HH, Ng KK, Hsueh S, Hong JH. Restaging of recurrent cervical carcinoma with dual-phase [^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer* 2004 ; 100 : 544—552
9. Chung HH, Jo H, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB, Lee HP. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2006 Oct 13 ; [Epub ahead of print]
10. Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, Rader JS, Powell MA, Gibb RK, Grigsby