

特集 小児胸郭内腫瘍性疾患の画像診断

4. 胸郭内腫瘍における核医学検査の適応と選択

望月博之, 重田 誠, 森川昭廣, 井上登美夫¹⁾, 遠藤啓吾¹⁾

群馬大学医学部 小児科, 同核医学科¹⁾

Application and Choice of Nuclear Functional Imaging for Intrathoracic Masses in Children

Hiroyuki Mochizuki, Makoto Shigeta, Akihiro Morikawa,
Tomio Inoue¹⁾, Keigo Endo¹⁾

Departments of Pediatrics and Nuclear Medicine¹⁾, Gunma University School of Medicine

Abstract

In children, nuclear functional imaging has become popular for the diagnosis of respiratory diseases over the past ten years. Pulmonary ventilation and perfusion scintigraphy with ^{133}Xe , $^{81\text{m}}\text{Kr}$ and $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ is used for the evaluation of pulmonary function in neonatal chronic lung diseases and congenital airway diseases. ^{67}Ga and ^{201}Tl imaging techniques are used for the detection of inflammatory lesions and malignant tumors. Other techniques of nuclear functional imaging such as positron emission tomography (PET) with $^{18}\text{F-2-deoxy-}^{18}\text{F-fluoro-D-glucose}$ (FDG) are also useful for the diagnosis of intrathoracic masses in children. FDG-PET can evaluate not only the shape and volume of tumors but also tumor metabolism. They are available for differentiating between malignant and benign masses, and for deciding the staging of metastatic tumors. Furthermore, these techniques are non-invasive and safe.

Keywords: Intrathoracic masses, Nuclear functional imaging, PET, SPECT

はじめに

近年、小児科領域においても呼吸器疾患の検索に核医学検査が頻用されるようになってきている。検査の実際として、肺換気血流シンチグラフィ、エアロゾル吸入シンチグラフィ、 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl などによる腫瘍、炎症シンチグラフィなどが行われており、慢性肺疾患や先天性呼吸器疾患の換気血流異常の診断や胸郭内腫瘍の鑑別などに用いられている。当科ではさらに、副鼻腔気管支炎や気管支拡張症に対して

$^{99\text{m}}\text{Tc-HSA}$ による粘膜線毛系の検討、間質性肺炎に対して $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ による肺胞透過性の評価も行ってきた。

これらの核医学的手法を用いることにより、腫瘍のもつ生物学的特性、すなわち代謝や受容体の発現などの機能的な情報を画像化することができるため、胸郭内の腫瘍性疾患に対するアプローチとして胸部CTやMRIによる解剖学的評価とは異なる側面を提示することが可能である。さらに、検査が非侵襲性であり、安全性が高い点からも、特に小児の胸郭内腫瘍の検索に

においては有意義な検討であると思われる。本稿では、小児の胸郭内腫瘍における核医学検査の適応と選択につき述べてたい。

小児の胸郭内腫瘍

小児期に胸郭内腫瘍を生じる疾患をTableに示した。小児ではむしろ、腫瘍以外の肺嚢胞症、肺分画症などの先天性気道疾患や感染症由来の肺膿瘍、球状肺炎などが肺野の腫瘍性病変として認められる頻度が高いが、サルコイドーシスや結核など、肉芽腫のみられる疾患の鑑別も重要である。小児の胸郭内腫瘍は、CTやMRI、さらにこれらに血管造影を組み合わせた画像診断を行い、臨床経過や検査所見をあわせて考慮し診断を進めるが、常に困難を伴うのは腫瘍との鑑別である。

小児の癌の種類別の発生頻度からみると、白血病、脳腫瘍について、神経芽腫、悪性リンパ腫が多い¹⁾ため、早急に鑑別すべき肺野の腫瘍性病変として、小児ではまず神経芽腫、悪性リンパ腫が筆頭にあげられる。乳児神経芽腫は自然退縮するものから致命的な経過をとるものまであり、複雑である。進行神経芽腫の治療成績

は化学療法の強化、ならびに造血幹細胞移植の導入により、この10年間に著しい改善をみている²⁾。悪性リンパ腫は病理所見からHodgkin型とNon-Hodgkin型に分類されるが、本邦ではNon-Hodgkin型がほとんどで、病期分類に基づいた治療が行われている。

成人の胸郭内腫瘍の筆頭である原発性肺癌は、小児においてきわめて稀であるため、胸部X線写真で胸郭内に腫瘍性病変が認められたら、まず他の疾患を疑うべきであろう。また、成人では肺の転移性腫瘍の鑑別も重要であるが、小児では肺に転移する悪性腫瘍は少なく、ほとんどがWilms腫瘍の肺転移と考えられる。稀ではあるが胸郭内腫瘍として骨肉腫、肝癌、精巣癌、甲状腺癌も認められる。

縦隔、胸壁、横隔膜の腫瘍性病変では、悪性リンパ腫、胸腺癌、胸腺腫、神経芽腫、胚細胞性腫瘍などの腫瘍の鑑別が重要である(Table)。肺野外の腫瘍性病変でも、肋骨に生じたEwing肉腫では肺野の末梢性の球状陰影を形成することがあるため注意が必要である。

Table Intrathracic masses in children

I. Masses in lung field

(1) Tumors

Carcinoma, Metastasis (Wilms tumor, Sarcoma, Hepatoma, Seminoma, Thyroid cancer), Malignant lymphoma, Hamartoma, Hemangioma, Bronchial adenoma

(2) Congenital anomalies

A-V malformation, Bronchial cyst, Sequestration

(3) Inflammation

Tuberculosis, Fungus, Sarcoidosis, Wegener granuloma, Abscess, Pseudotumor

II. Masses in mediastinum, pleura and diaphragm

(1) Tumors

Thymic carcinoma, Thymoma, Thymic cyst, Neuroblastoma, Germ cell tumor, Malignant lymphoma, Malignant mesothelioma

(2) Others

Hypertrophy of lymphnode, Bronchial cyst

胸郭内腫瘍と核医学検査の適応と選択

1. 核医学検査を用いた胸郭内腫瘍の直接的な検索

a) 腫瘍シンチグラフィ／SPECT

^{67}Ga や ^{201}Tl を用いた腫瘍シンチグラフィやSPECTは腫瘍性細胞の浸潤、残存、再発、さらには癒痕巣や線維化の鑑別に用いられている。 ^{67}Ga は生体内ではトランスフェリンと結合し細胞に存在するトランスフェリン受容体と結合すると考えられている。マクロファージによる摂取、炎症巣の血流増加、血管透過性の亢進などにより集積し、正常でも肝臓、脾臓、骨、骨髄、鼻咽頭などに集積するが、 ^{67}Ga シンチグラフィは小児の悪性腫瘍の診断において、specificityは86%、sensitivityは79%と優れている³⁾。

臨床的に ^{67}Ga シンチグラフィの最も有用性が高い疾患は悪性リンパ腫で、70~80%の病巣が描出されると報告されている⁴⁾ (Fig.1)。悪性リンパ腫では、病期診断だけでなく、放射線治療や化学療法後、腫瘍が活動しているか否か、形態学的に検索できない場合も、 ^{67}Ga シンチグラフィは活用されている。また胸郭内の病巣以外に異常な集積がみられれば、他の検索により精査し、正確な病期診断を進めることができる。この他、悪性黒色腫や甲状腺未分化癌にも ^{67}Ga は高い集積率を示すことが知られている。しかしながら、 ^{67}Ga の集積は腫瘍特異性が低いいため、サルコイドーシスや活動性の結核など局所で炎症の認められる疾患でも陽性所見がみられる点につき注意する必要がある。

心筋血流製剤である ^{201}Tl も悪性腫瘍の診断に用いられている。Na-Kポンプを介して腫瘍内に取り込まれ、基本的には腫瘍血流とAT Paseを介する腫瘍のエネルギー代謝を反映すると考えられている。静注直後の早期像と3時間後の遅延像を比較し、遅延像で腫瘍、バックグラウンド・カウント比が高くなる場合、悪性腫瘍の可能性が高い。原発巣のみならず、転移巣の検索にも有効で、SPECTを用いるとより感度が

高くなる⁵⁾。腫瘍への集積機序は異なるが、同じく心筋製剤の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBIも腫瘍の検索に利用されている。

^{131}I -MIBG (metaiodobenzylguanidine) は交感神経遮断薬であるグアナチジンの類似体であり、ノルエピネフリンと同様に交感神経末端のカテコラミン貯蔵顆粒に取り込まれる。この特性により ^{131}I -MIBGは神経内分泌由来の腫瘍に集積するため、神経芽腫などのfunctional tumorの診断においては、 ^{67}Ga や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDPより優れている⁶⁾。

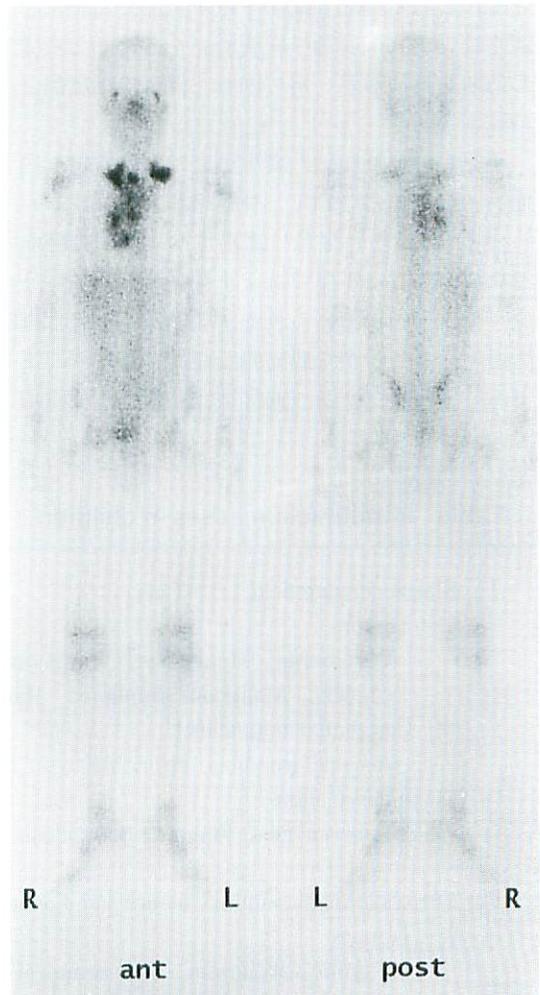


Fig.1 ^{67}Ga scintigraphy image
Malignant lymphoma in 15-year-old boy.
Abnormal accumulation of ^{67}Ga was detected
in upper and middle mediastinum.

b) 腫瘍PET (Positron emission tomography) 検査

PETの第一の特徴は、炭素、窒素、酸素等の生体の構成元素の陽電子放出核種で標識された自然な化合物を用いて、生体の生理化学的情報を画像として描出することができることである。第二の特徴として、陽電子の特異的な性質を利用し、画像的に高感度、高分解能を備えている。かつ、定量性にも優れており、局所の生体情報を数値化することが可能である。

PETによる検索では主に¹⁸F-FDG (2-deoxy-¹⁸F-fluoro-D-glucose)を用いた糖代謝の測定が用いられている。FDGはブドウ糖の類似化合物で、ブドウ糖と同じように細胞に取り込まれ、FDG-6-リン酸となる。FDGは腫瘍のエネルギー代謝の基質であり、ブドウ糖が細胞に取り込まれて代謝される速度に応じてFDGも組織に取り込まれるため、投与後の組織放射能は局所の糖代謝を反映する。

PETの適用の実際として、(1)腫瘍性病変のスクリーニング検査、(2)良性、悪性の鑑別、(3)癌の進展度の評価、(4)治療効果の予測、判定、(5)再発の診断がある⁷⁾。腫瘍性病変のスクリーニング検査としては、一般の検診での発見率より高い精度で腫瘍が検出されることが報告されている。良性、悪性の鑑別は必ずしも容易ではないが、血管腫などの限定された軟部腫瘍の場合は比較的容易である。進展度の評価については、肺癌のTNM分類のなかでもN診断とM診断に有用で、特にN診断の診断精度はCTに勝る診断精度が報告されている。悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法の効果判定は、解剖学的画像診断法を用いて腫瘍の計測を行い、体積変化を評価する機会が多い。しかしながら、腫瘍の体積の減少は、癌細胞が融解した後に出現するため、タイムラグが生じ、さらに局所の線維化、瘢痕化などの器質的変化がおこれば、体積による評価は困難である。PETはこのような形態からの画像診断法の限界を補足する情報を提供するものである⁸⁾。放射線治療後、何ヵ月後にFDG-PETで評価すべきかにつ

いては厳密に検討された報告はないが、再発の診断に関して、照射終了後6~8ヵ月前後経過した以降に検討されている⁸⁾。

胸郭内腫瘍の診断におけるPETの有用性について、遠藤らの成人での報告によれば、FDG-PETの25例では悪性腫瘍の正診率はsensitivity 86%、specificity 90%で、偽陰性は20mm以下の腺癌で、偽陽性はサルコイドーシス、好酸球性肉芽腫であった⁹⁾。リンパ節転移の正診率はsensitivity、specificityとも66%で、FAMT-PETを組み合わせると正診率は向上すると報告されている。このように、悪性腫瘍の診断に対するFDG-PETの有効性についてはすでに多くの報告があるが、最近、米国では、肺の腫瘍性病変の診断について(1)4cm以下の孤立性肺腫瘍の良性、悪性の鑑別診断、(2)non-small cell cancerのステージングに用いられる場合の2つの条件下でメディケアにおける保険償還が認められた。集積度の指標としてSUV (standardized uptake value)が良性、悪性の鑑別に用いられ、SUV 2.5以上の腫瘍性病変であれば悪性である可能性が高い¹⁰⁾。炎症巣にも集積するため、良性であっても膿瘍、活動性結核、サルコイドーシスではSUVは高く、総合的な診断が必要である。

PETを用いての小児の胸郭内腫瘍の鑑別は重要であり、成人同様、腫瘍への放射能集積を測定し、良性、悪性の別、腫瘍の浸潤範囲の診断、縦隔、肺門リンパ節転移の診断、ステージングなどに利用されている。これらの中で、小児の胸郭内腫瘍で鑑別すべき疾患として、悪性リンパ腫や転移性悪性腫瘍などの悪性疾患が考えられる。ほとんどの悪性腫瘍が陽性描出されることから、PETの臨床的有用性が最も発揮されるのは、X線写真、CT、MRIなどで病巣の存在は確認されるものの、その活動の程度や範囲が不明である場合、さらに病巣検索を広範囲に行う場合である(Fig.2)。治療後の瘢痕巣や線維化に集積しないことは、治療を進めていく上で重要で、悪性リンパ腫でのステージ診断には⁶⁷Gaシンチより有効であると報告されている¹¹⁾。

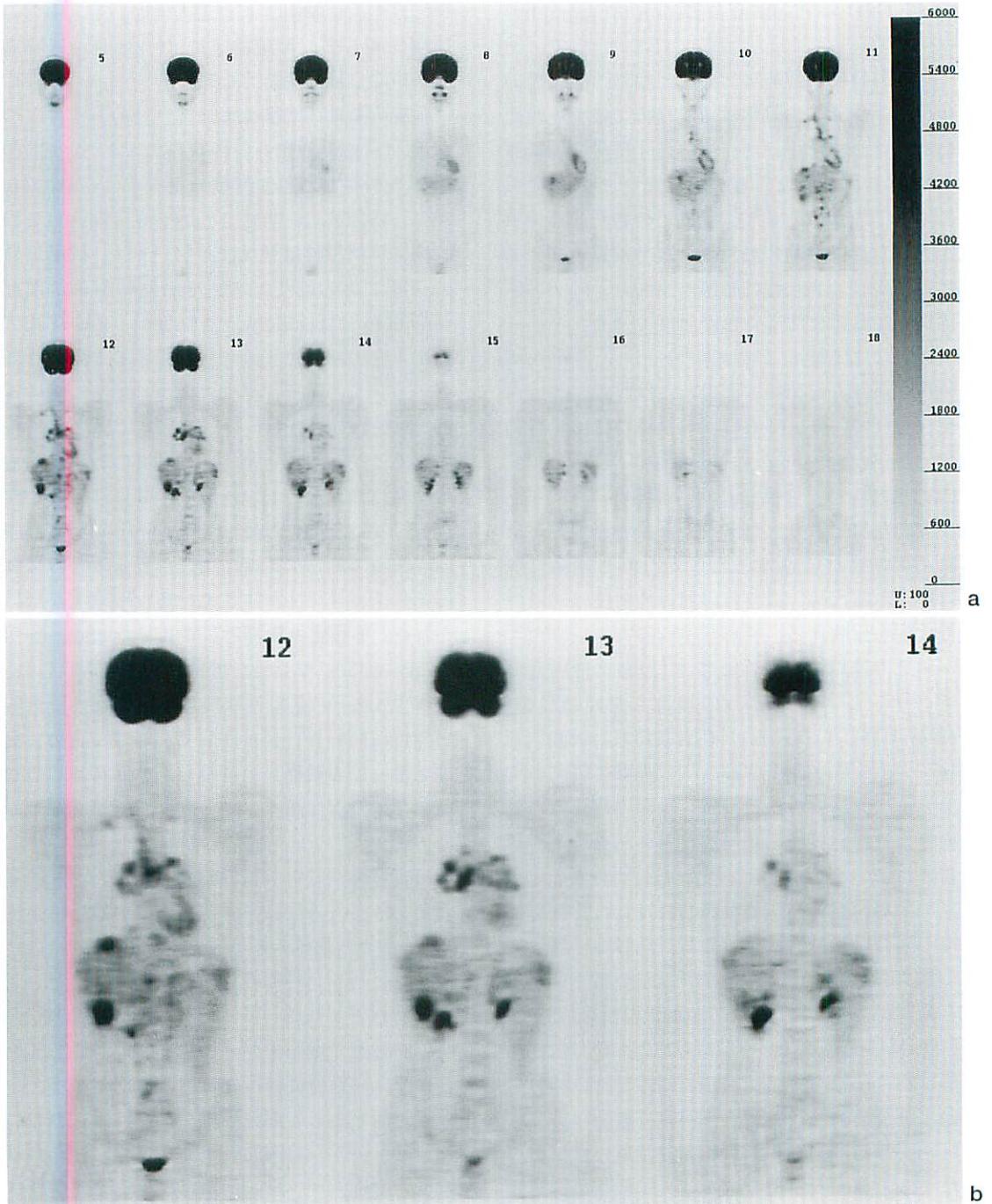


Fig.2 FDG-PET image

Malignant lymphoma in 18-year-old boy. Abnormal accumulation of FDG was detected in hilar, middle mediastinum and liver on whole body image (a) and chest image (b).

神経芽腫¹²⁾、Wilms腫瘍¹³⁾、Ewing肉腫でもFDGの集積は認められ、診断に有用である。PETは神経芽腫では¹²³I-MIBGより、Wilms腫瘍では⁶⁷Gaや^{99m}Tc-MDPより有用であるとの報告がある¹²⁾。正常でも肺には軽度の集積が認められるが、集積の対象性などから悪性との判別は可能であり、一般に気管支腺腫や過誤腫などの良性腫瘍の場合、FDGの取り込みは低いと考えられている。

縦隔は解剖学的にも複雑な部位のため、縦隔の腫瘍の鑑別は困難が伴うことが多い。小児の縦隔の腫瘍では、胸腺癌、胸腺腫、神経芽腫、胚細胞性腫瘍などの悪性の腫瘍の鑑別が重要である。縦隔腫瘍は多種の組織型を含んでおり、CT、MRにより、形態、石灰化、血管量などの内部情報が得られ、鑑別に用いられている。一方、良性、悪性の別や周囲への浸潤の有無についての検索ではPETが優れている。胸腺腫瘍の胸腺癌やinvasive typeの胸腺腫ではFDGの集積が著しいため、FDG-PETを用いた検討は重要で、特に胸腺肥大との鑑別には有効である。しかしながら、invasive typeの胸腺腫は組織学的に悪性所見を呈さないものの周囲組織への浸潤や遠隔転移をきたす悪性の腫瘍であるため、胸腺癌との鑑別はFDG-PETでも困難である¹⁴⁾。なお、胸腺腫の測定にあたり、2歳から13歳までの小児ではコントロール例の胸腺でも集積亢進がみられるため¹⁵⁾、年齢の影響を考慮すべきであるとの報告がある。

腫瘍PET検査において現時点ではFDGがもっとも広く用いられているが、化学療法などによって癌細胞の増殖が抑制されてもエネルギー代謝は維持される状態があることや、治療に反応して出現するマクロファージなどの炎症性細胞にもFDGの集積がみられることから、治療判定を行う薬剤としてFDGは必ずしも理想的ではない。より腫瘍に特異的に集積するアミノ酸製剤や、DNA合成に組み込まれ細胞増殖能を反映するチミジン製剤のほうが治療判定には優れているため⁸⁾、この分野での今後の発展に期待したい。

2. 核医学検査を用いた胸郭内腫瘍の間接的な検索

肺換気血流シンチグラフィ／SPECT

肺換気シンチグラフィは、主に¹³³Xeガス、^{81m}Krガス、^{99m}Tc-テクネガスなどによって行われる。¹³³Xeは拡散性不活性ガスであり、吸入によって血中に移行せず、半減期が5.24日であるため、洗い出し像を経時的に撮影でき、気道の狭窄、閉塞などの定量的評価が可能である。^{81m}Krは半減期13秒の超短半減期核種であり、平衡時分布が換気分布を表している。また半減期が短いため反復検査が可能で多方向からのイメージが撮れること、エネルギーが190keVと^{99m}Tcより高いので、^{99m}Tc-MAAや^{99m}Tc-エロソール検査のあとにも行うことができるなどの利点をもつ。肺血流シンチグラフィでは、肺毛細血管の直径よりやや大きい粒子径(10~50 μ m)の^{99m}Tc-MAAを用いる。核種の粒子が肺動脈血流により肺動脈の末梢血管床に捕捉されることにより肺動脈血流の分布を示している。我々の施設では、換気血流シンチグラフィとしては、^{81m}Kr+^{99m}Tc-MAAを主として行い、換気障害の同定を主体とする場合や年長児の場合には、¹³³Xe+^{99m}Tc-MAAによる検査を行っている。

また一般に肺の画像診断には、通常前面、後面、左側面、右側面、左右後斜位の6方向からのplanar像撮像により解析が行われるが、この方法は検出器からの距離のある部分の解像度が劣化することや局所の変化がとらえにくいなどの欠点を持っている。我々は、ガンマカメラを回転して行う断層法(SPECT: single photon emission computed tomography)を行い、それをもとに断層像再構成を行って、体軸横断像(transaxial image)、矢状断(sagittal image)、冠状断(coronal image)などの画像を作成し診断を行っている。年少児においては、SPECT検査は、検査時間の問題などのため検査が困難であったが、最近では3検出器のSPECTを用いて、検査時間を短縮するなどの処置により、以前に比してより詳細な肺局所の換気、血流動態解析を行うことが可能となっており、CTなど

による形態情報と組み合わせることにより、病態の把握がより正確にできるようになった。

この ^{81m}Kr ガス+ ^{99m}Tc -MAAによる肺換気血流SPECTを用いることにより、小児の胸郭内腫瘍の間接的検索を行うことができる。換気血流検査は、あくまでも補助的診断であるが、胸郭内腫瘍の血流の状態や気管支との交通の状態の評価や、腫瘍の圧排による正常肺の換気血流の状態に及ぼす影響などの検討を行うことができる (Fig.3)。肺分画症や血管腫などの場合には

この検査により、重要な情報を得ることができる。また他の腫瘍性病変の場合にも、腫瘍摘出後の肺機能の予測や術後の経時的な肺機能の状態を知るための重要な情報源である。特に低年齢児の場合には、肺機能検査を行うことができないため、換気血流シンチグラフィは唯一の肺機能検査となっている。我々は、肺分画症や横隔膜ヘルニアなどの疾患で、手術後の経時的な肺換気、血流の状態の評価にこの検査を行っている。

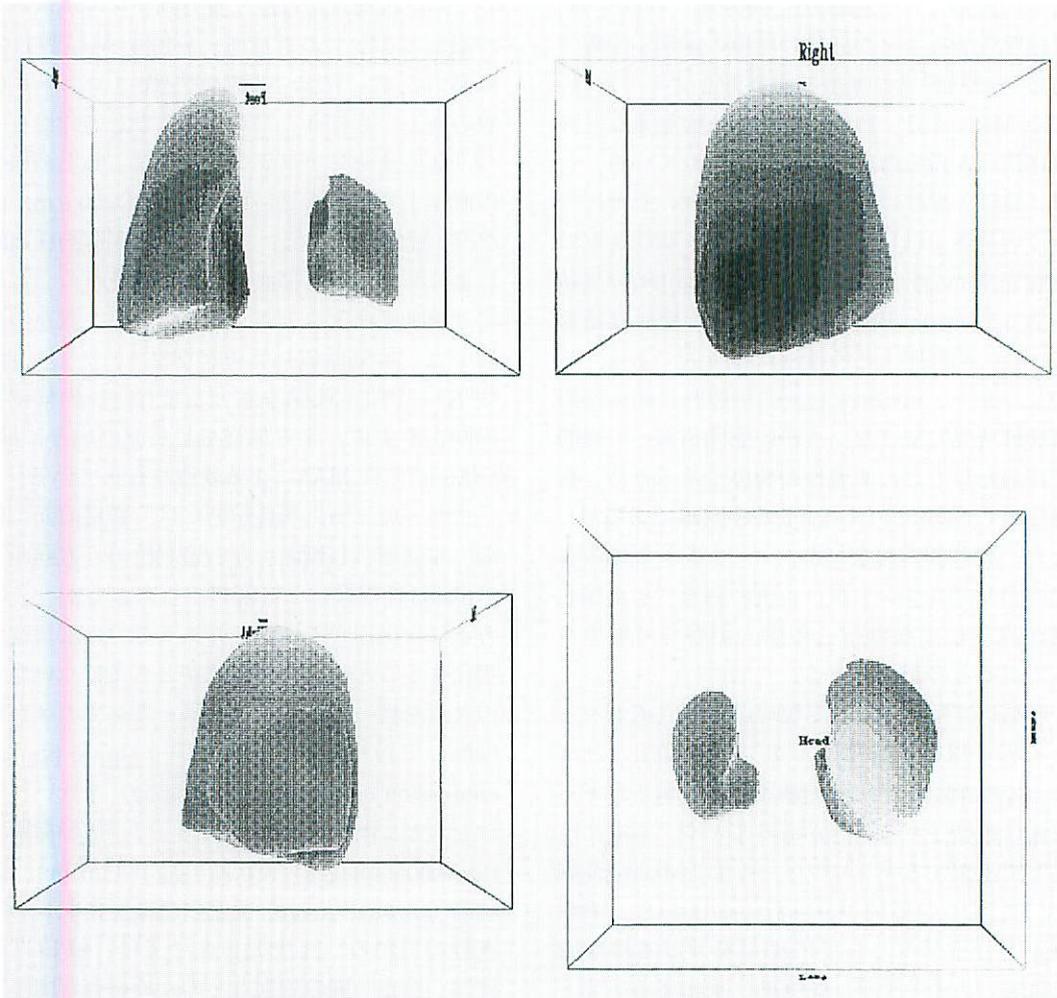


Fig.3 Three dimensional (3D) pulmonary ventilation and perfusion images using ^{81m}Kr and ^{99m}Tc -MAA

Bronchial atresia in 6-year-old boy. Pulmonary perfusion image revealed a photodeficient area in the left upper lung field. Same defect was seen on pulmonary perfusion image, where the mass was found.

まとめ

核医学的手法による胸郭内腫瘍の検討は、形態学的画像診断法では得られない腫瘍病変の機能的異常を情報化することができる利点があるため、従来の呼吸器の画像検査や機能検査と組み合わせることにより、腫瘍病変の鑑別や治療効果の判定に活用できる。実際、PETなどの核医学的手法は速やかな治療方針の決定や変更に寄与することから、近年、無効治療の回避による経済効果も期待されている。小児科領域では、その非侵襲性、安全性の面から有利な検査法であるため、小児の胸郭内腫瘍の検索において今後とも活用していく予定である。

稿を終えるにあたり、本編の画像を担当していただきました群馬大学医学部附属病院放射線部の大竹英則第二撮影室主任と松原國夫診療放射線副技師長に深謝いたします。

●文献

- 1) 別所文雄：小児固形腫瘍の疫学。小児内科 1998；30：133-141.
- 2) 河 敬世：進行神経芽腫の治療。小児内科 1998；30：205-208.
- 3) Edeling CJ：Ga-67 imaging in pediatric oncology. Clin Nucl Med 1983；8：205-209.
- 4) 阪原晴海，御前 隆：腫瘍。臨床画像 1997；38：622-631.
- 5) 東光太郎，綾部浩一郎，西川高広，他：肺結節性病変におけるFDG-PETとTI-SPECTの比較。臨床放射線 1998；43：49-54.
- 6) Hoefnagel CA：Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology；role in the management of neural crest tumors. Eur J Nucl Med 1994；21：561-581.
- 7) 井上登美夫：臨床：腫瘍。日本核医学学会誌 1999；36：778.
- 8) 井上登美夫，遠藤啓吾：PETによる腫瘍の治療効果判定。医学のあゆみ 2000；192：1173-1174.
- 9) 遠藤秀紀，加藤良二，野内達人，他：呼吸器領域腫瘍性病変の診断におけるPETの有用性について。日本外科学会雑誌 2000；101：441.
- 10) 井上登美夫：PETによる肺腫瘍診断。内科 2000；85：1084.
- 11) Bangerter M，Kotzerke J，Griesshammer M，et al：Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. Acta Oncol 1999；38：799-804.
- 12) Shuklin BL，Hutchinson RJ，Castle VP，et al：Neuroblastoma：positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. Radiology 1996；199：743-750.
- 13) Shulkin BL，Chang E，Strouse PJ，et al：PET FDG studies of Wilms tumors. J Pediatr Hematol Oncol 1997；19：334-338.
- 14) Sasaki M，Kuwabara Y，Ichiya Y，et al：Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of 11C-methionine PET and FDG PET. J Nucl Med 1999；40：1595-1601.
- 15) Patel PM，Alibazoglu H，Ali A，et al：Normal thymic uptake of FDG on PET imaging. Clin Nucl Med 1996；21：772-775.