

1. 小児腫瘍の¹⁸F-FDG PET

今林悦子^{1,2)}, 久慈一英²⁾

国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター¹⁾
埼玉医科大学国際医療センター 核医学科²⁾

¹⁸F-FDG PET-CT imaging in pediatric oncology

Etsuko Imabayashi^{1,2)}, Ichiei Kuji²⁾

Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry¹⁾
Department of Nuclear Medicine, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University²⁾

Abstract

For adult subjects, numerous reports are available about the usefulness of ¹⁸F-FDG PET for tumor regarding surveillance, staging, restaging, assessment of treatment responses, and delineation of gross tumor volume. In pediatric oncology, though evidence may not be sufficient, it is also so useful that not only staging but also therapy may be changed based on the result of this examination, especially in FDG-avid tumors. In this article, I tried to describe the important points to make full use of this examination safely. For preparation, we should pay attention to confirm the absence of glucose intake before ¹⁸F-FDG PET study and to warm patients since before injection in order not to activate brown adipose tissue. After injection, we should take care of radiation exposure of attendants, at the same time, taking account of the safety of patients. For image interpretation, distribution differs from adults and so the image scale should be changed, and crying or pacifier during the build up time, could result in property artifact of children. But the usefulness of this examination more than makes up for the efforts of all staff members.

Keywords : *Positron emission CT, FDG, Oncology*

はじめに

当初、脳の研究のために開発されたPET装置であるが、ブドウ糖代謝を評価するためのトレーサー、¹⁸F-FDG (¹⁸F-fluorodeoxyglucose) が全身の腫瘍評価において有用であることがわかり、大きな発展を遂げた。本邦では、2010年によりやく早期胃がんを除く全悪性腫瘍への保険適応が認められるようになり、装置の導入台数も飛躍的に増加し、検査件数が増加している。近年、アミロイドイメージングなど最先端の分子イメージングの分野でも注目されているが、

臨床的に優れる¹⁸F-FDG PETは、安全かつ有効に、小児腫瘍に対しても活用されるべきと考えられる。本稿は、2013年10月にThe Royal College of RadiologistsのFaculty of Clinical Radiologyから発刊されたGuidelines for the use of PET-CT in children, Second edition¹⁾ と、The Oncology Committee of the European Association of Nuclear MedicineによるGuidelines for ¹⁸F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology²⁾を軸に記載した。

検査実施に関する注意点

1. 前処置：ブドウ糖代謝とインスリンと ^{18}F -FDG

^{18}F -FDGの細胞への取り込みは酵素に依存する。また、腎からは排泄もされるので、ブドウ糖と全く同じというわけではないが、基本的にはブドウ糖と同様に細胞内に取り込まれ、取り込みにはインスリン濃度が関与している。取り込まれた後、代謝されない ^{18}F -FDGは基本的には細胞内にとどまるので、画像化することができ、視覚的な評価が可能となる。細胞内への取り込みへのインスリンの影響は大きく、投与時のインスリン濃度により画像が変化する。

糖分摂取直後では、インスリン分泌により ^{18}F -FDGは筋、心に強く取り込まれ、腫瘍の評価は困難となる。このため糖分摂取中止が重要な前処置となる。成人の場合、耐糖能異常があ

る場合が多いので、インスリン分泌を抑えるため、嚴重に通常6時間以上の糖分摂取中止を前処置とするが、耐糖能異常の頻度が低い小児では、4時間程度の糖分摂取中止で良い場合が多い。ただし、この間、飴・ジュースなどを摂取しないよう十分に注意を払う必要がある。Fig.1に食事摂取3時間後に撮像を行った成人の画像を提示する。筋や心への集積が強く、臓器集積に乏しい。このような状況では腫瘍集積の評価もできないことが知られている。糖分摂取後、4時間の待機時間を確保できない場合は検査を中止し、検査を延期する必要がある。

低血糖にも十分な注意が必要である。前述したガイドラインでは投与30分後からは食事を摂取してもかまわない、と記されている。Fig.2に検査にあたっての注意事項をまとめた。

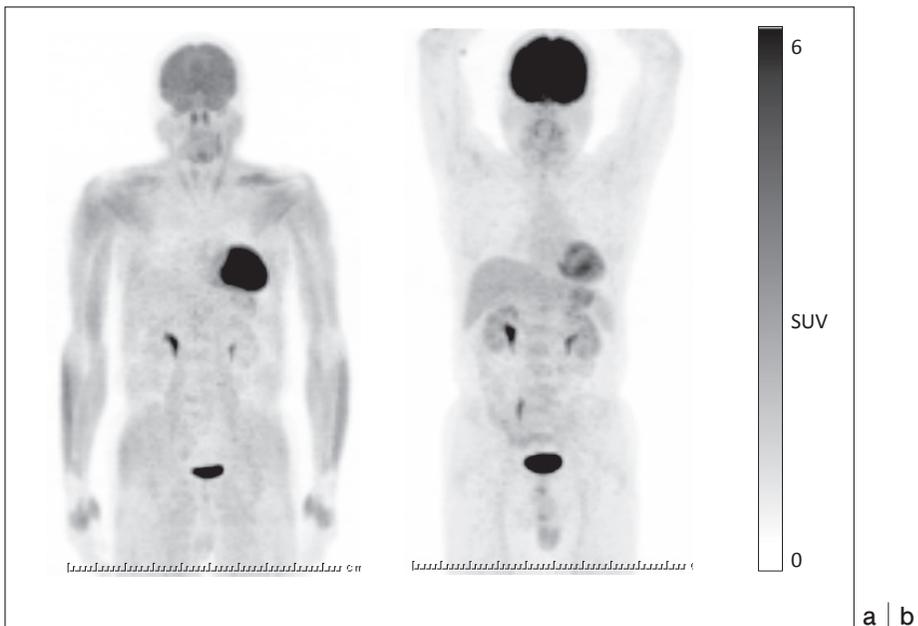


Fig.1 成人の ^{18}F -FDG PET MIP(maximum intensity projection)画像

- a: 食後3時間. 筋、心への集積が非常に強く、肝など内臓集積に乏しい。このような条件では腫瘍集積も偽陰性となることが知られている。糖分摂取中止後4時間以上時間が空けられない場合はこのような検査結果となるので、検査を施行してはいけない。
- b: 後日再検査時. 食後6時間以上糖分摂取なし. aと異なり、筋への集積に乏しく、内臓集積のコントラストは良好である。このような条件では病的集積を正しく評価することができる。

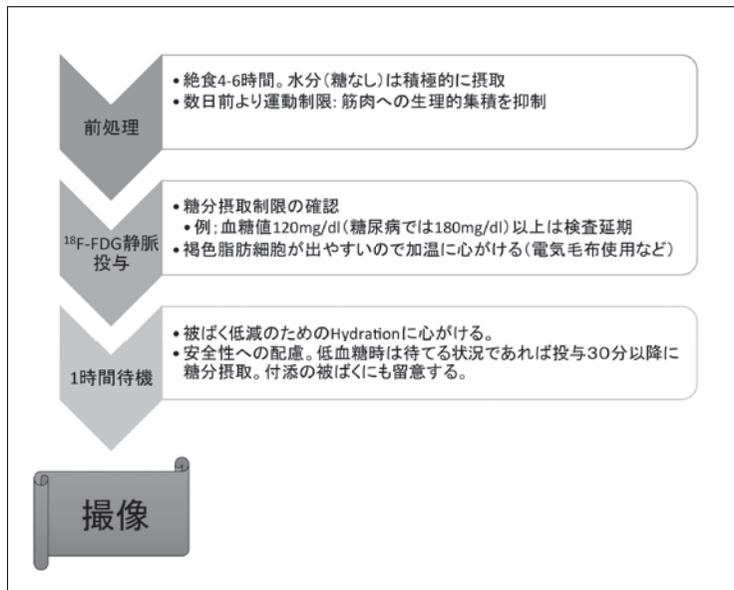


Fig.2 小児の ^{18}F -FDG PET検査における撮像前の留意事項

2. 投与前の他の注意点

^{18}F -FDG投与時に鎮静を行うと ^{18}F -FDGの脳内分布は鎮静剤の影響を受ける。脳内分布を考慮する必要がない場合は鎮静開始時間への配慮は不要である。脳内分布を評価する場合、静脈投与時から20分間は鎮静剤をなるべく使用せず、安静状態を保持するよう心がける。

前処置としては、ベンゾジアゼピン系のジアゼパムが褐色脂肪細胞への取り込みを抑制することが知られている。また、褐色脂肪細胞への取り込み抑制という目的で、15-30歳の患者、特にリンパ腫の患者にはプロプラノロールの積極的な使用を推奨している施設もある²⁾。

褐色脂肪細胞が描出されるとリンパ節病変の評価が困難となるので(Fig.3)、褐色脂肪細胞が活性化されないように、少なくとも、 ^{18}F -FDG投与前から加温には十分注意する必要がある。特に気温の変動の激しい春先や秋には注意が必要で、待機時の電気毛布使用なども考慮する。

3. ^{18}F -FDGの投与

投与量は日本核医学会小児核医学検査適正施行検討委員会によるガイドライン(<http://www.jsnm.org/files/pdf/guideline/2013/PediatricNucl>

MedGuideline.pdf)に従う。

投与ラインについてはヒックマンカテーテル(TM)などの体外式カテーテルやポートを使用した場合、 ^{18}F -FDGが接続部やルート内に残存するので、投与後、フラッシュを十分に行い、撮像時は、評価すべき領域とラインが重ならないようにする。

4. 撮像

吸収補正用のCTは“As low as reasonably achievable (ALARA)”の法則に徹して、できる限り被ばく線量を減らす努力をする。現在多くの機種では診断用CTが搭載されているので、PET-CT撮像時に診断用CTを兼ねて行くと、吸収補正用のCTが不要となり、PET診断の精度も向上する。 ^{18}F -FDGの情報により造影CTが不要となる可能性もある。小児の場合は成人以上に、PET-CT装置での“one stop shopping”を考慮する意味がある。

PETの撮像に関しても考慮すべきことがある。小児の場合、体幹部の断面積は成人より小さく、半分以下である場合もある。核医学検査において、成人と同等の解像度を得ようとした場合、視野を拡大するために、再構成時に見かけ上の解像度を高くする必要がある。その場合、ボク

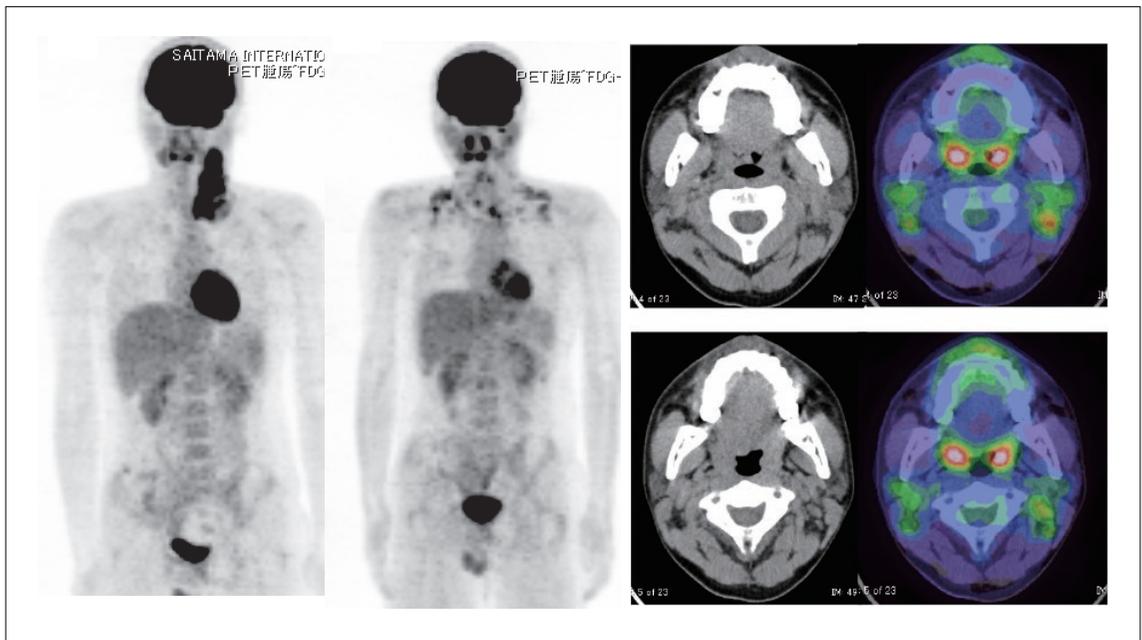


Fig.3 16歳 ホジキンリンパ腫

a | b | c

a: 治療前 MIP 像。左頸部病変への高度の異常集積がみられる。

b: 治療後 MIP 像。a の半年後、10 月の検査。左頸部病変への異常集積像はみられなくなっているが、頸部～鎖骨上の褐色脂肪組織への集積がみられる。

c: b の横断像。CT 像(左)と同レベルでの融合画像(右)。上段; CT でみられる脂肪組織に集積がみられていることがわかる。褐色脂肪細胞への FDG 集積と判断される。下段; ^{18}F -FDG の異常集積を伴う結節(丸囲み)がみられる。超音波検査にて残存病変が疑われた。

セルあたりのカウント数を成人と同等にするためには、1ベッドあたりの撮像時間を成人よりも長くする必要がある。仮に、解像度を実際の倍にする場合は撮像時間も成人の4倍としなければいけない。実際には、小さな小児では、マトリックスを1.5倍程にし、2倍程度の撮像時間を設定することが現実的な場合が多い。

検査適応について

小児腫瘍では腫瘍細胞の種類が多岐に渡るので、腫瘍による集積の程度の差も大きい。ただし、同じ腫瘍でも局在や分化度の違いにより集積の程度が異なる場合もあるので、検査適応を厳密に見極めることは難しい。発見された腫瘍のすべてに被ばくを伴う ^{18}F -FDG PET検査を施行することは望ましくないが、集積を伴う腫瘍における検査の有用性は非常に大きい。The Royal College of Radiologistsのガイドライン¹⁾では、

^{18}F -FDG PET検査を治療と関連してぜひとも適応すべき疾患を、1) ステージング、2) 治療前評価、3) 治療効果判定の3つの状況に分けて列挙している。

1. ステージング

集積のある腫瘍かどうか、治療前に確認することが重要な腫瘍

- 1) ホジキンリンパ腫
- 2) 非ホジキンリンパ腫
- 3) 髄外白血病
- 4) 原発不明癌
- 5) 軟部組織腫瘍; ステージング
- 6) 骨肉腫の肺以外の転移巣
- 7) MIBGの集積しないneuroblastoma
- 8) 傍腫瘍性を疑うオプソクロームス・ミオクロームス症候群
- 9) 胚細胞腫瘍

- 10) ランゲルハンス細胞組織球症
- 11) 新生児先天性高インスリン症
- 12) ステージ4相当の腫瘍，すなわち，リスクの高い手術治療や切断を伴うもの，たとえば髄膜近傍の平滑筋肉腫や肝移植の必要な肝芽腫など (Fig.4).

2. 治療前評価

治療あるいは再治療手技の前に，検査すべき状況

- 1) ^{18}F -FDG 陽性腫瘍の放射線治療計画前
- 2) 肝移植前の肝芽腫
- 3) 両腎摘出予定の腎芽腫
- 4) 化学療法後 Stage 3 の神経芽腫
- 5) 切断を伴う肉腫
- 6) 他の画像でのステージングが限局性のリンパ腫であった場合の確認

3. 治療効果判定

- 1) ホジキンリンパ腫
- 2) 非ホジキンリンパ腫で治療反応性の悪い物

- 3) MIBG 陰性の神経芽細胞腫
- 4) ランゲルハンス細胞組織球症
- 5) 軟部組織腫瘍

その他，残存腫瘍の評価に関する相対的適応としては，ホジキンリンパ腫と軟部組織腫瘍，神経芽細胞腫が挙げられている。

また，経過観察については，さらなる治療の可能性がある場合のみ推奨している。

再発が確認もしくは疑われる場合に関しては積極的に検査を行うべき，としている。

埼玉医科大学国際医療センターにて2007年5月～2013年6月までに小児腫瘍科からの依頼にて施行された45症例の内訳は，頻度の高い順に，ユーイング肉腫，横紋筋肉腫，神経芽細胞腫，肝芽腫，腎芽腫，骨肉腫，T細胞リンパ芽球性リンパ腫，バーキットリンパ腫，ランゲルハンス細胞組織球症，急性リンパ性白血病，MALTリンパ腫，急性骨髄性白血病，T細胞リンパ芽球性白血病，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，胚細胞腫瘍，耳下腺腫瘍，後腹膜神経節腫，滑

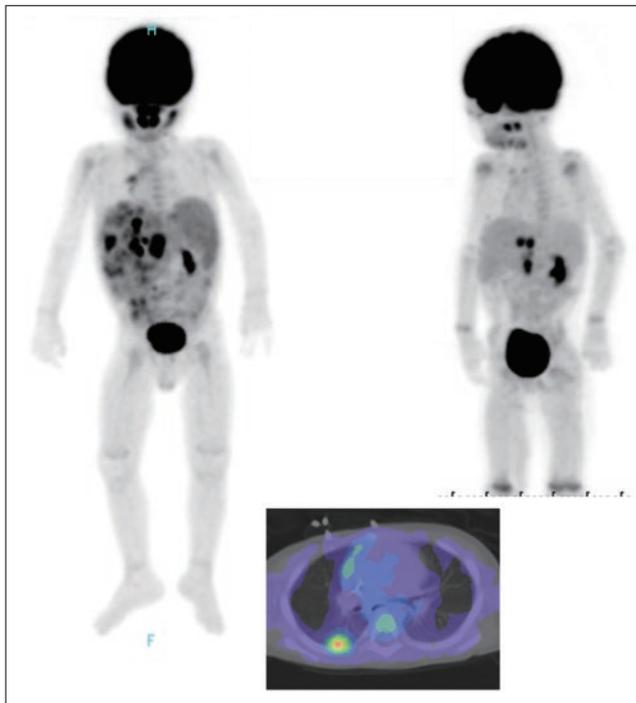


Fig4 肝芽腫

2歳. aは治療前検査時MIP画像. 肝に多発する腫瘍への異常集積が確認される. 他に肺病変にも結節状の同等の集積がみられ, 肺転移であった.

bは半年後の治療後. 肝に残存病変があり, この後, 肝全摘が施行され, 肝移植が行われた.

a | b

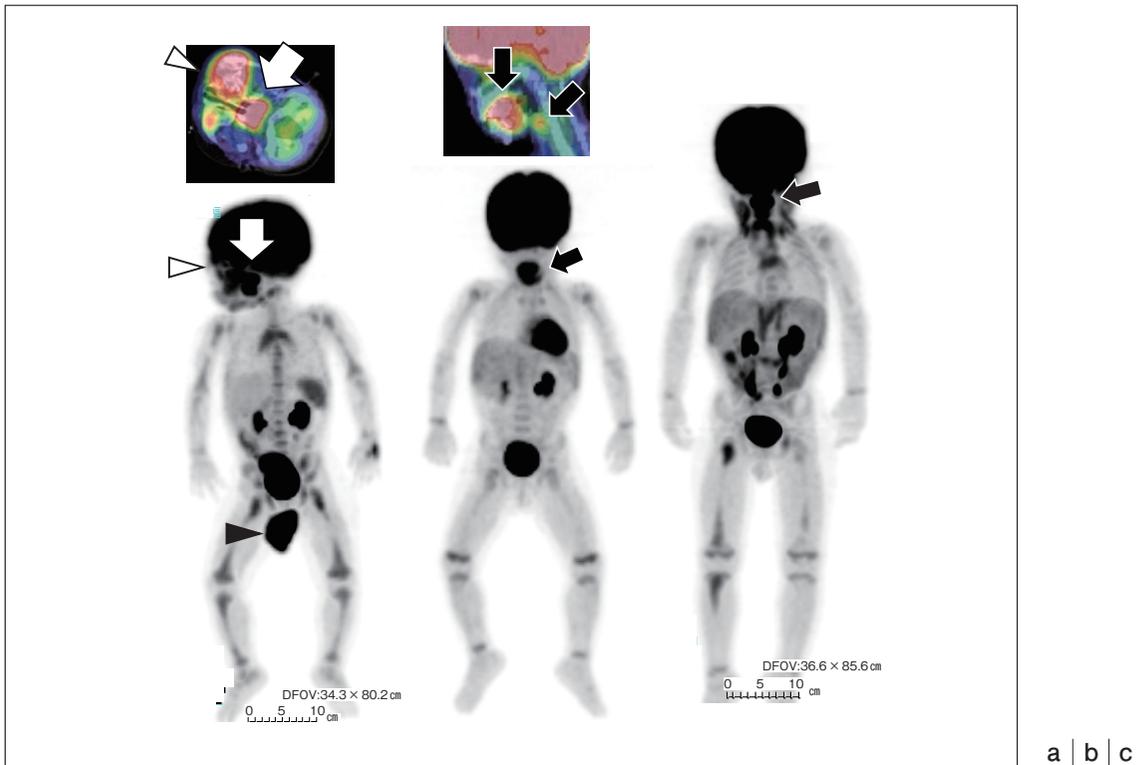


Fig.5 左顎洞原発神経芽細胞腫

a 1歳時. 上段は横断像フュージョン画像. 下段はMIP画像. 左顎洞に原発性の神経芽細胞腫(白矢頭)への異常集積増加が見られる. 背側にはadenoidへの生理的集積がある. 膀胱尾側の集積(黒矢頭)はオムツへの ^{18}F -FDGの生理的排泄である. 他には骨髄と脾に異常集積が見られる. bの2歳時(上段は横断像フュージョン画像. 下段はMIP画像.)とc(MIP画像)の3歳時の口腔集積および喉頭集積(黒矢印)は ^{18}F -FDG投与時~待機時に泣いておしゃぶりをしゃぶっていたための生理的集積である. 2歳時の画像では再発所見はみられなかったが, 3歳時, 骨髄病変の再発と多リンパ領域でのリンパ節病変の出現がみられる. なお参考のため, 各検査時の生化学データを以下に示す.

	1歳時	2歳時	3歳時
血中NSE	180	8.6	30
尿中HVA/Cr	113	18.9	37.1
尿中VMA/Cr	196	16.7	52.2

膜肉腫, 卵巣未分化胚細胞腫, 胃癌, 卵黄嚢腫瘍, 卵巣胎児性癌であった. 上記項目外の検査も含まれるが, 有用性の高い検査がほとんどであった. 治療, 再発に応じて複数回の検査を行った症例も少なくない(Fig.5). 検査適応と検査頻度に関しては, 予後と治療適応も考慮しながら主治医とPET検査担当医が連携しながら決定する必要がある. 有用性の高い検査であることには違いないので, 検査を施行する側も, 安全性の確保に努め, 体制を整える必要があると考える.

画像評価における注意点

1) 集積の程度について

通常, ^{18}F -FDG PET検査においては, SUV (standardized uptake value) にて集積の程度を評価する. 除脂肪体重で算出したり (SUV leanあるいはSUL), 体表面積で補正したりする場合もあるが, 体重のみを用いて以下の式で, 算出されることが多い.

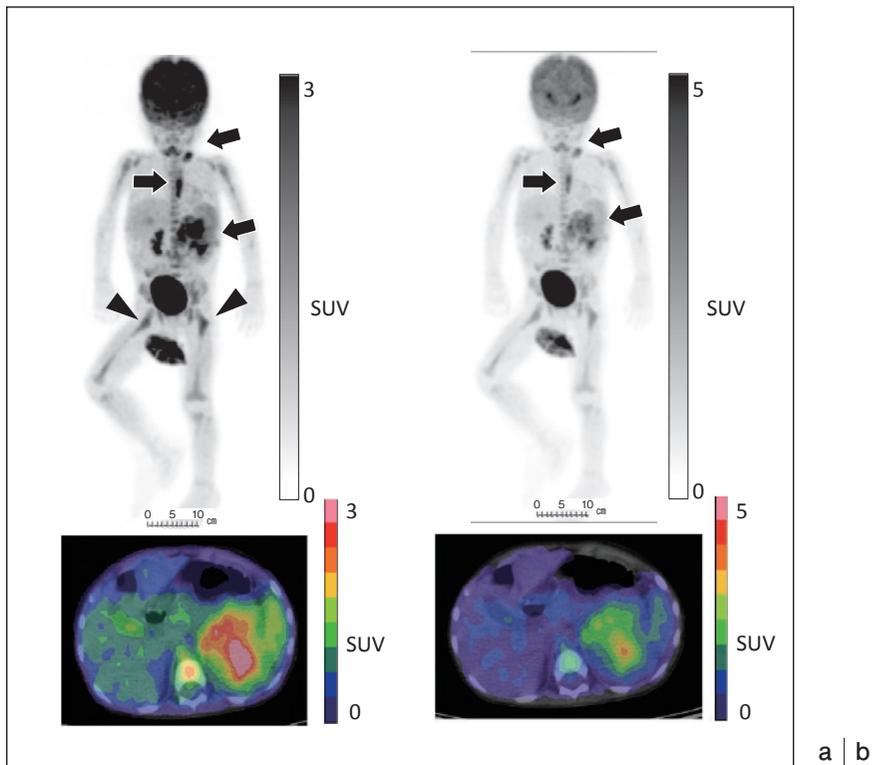


Fig.6 神経芽細胞腫

3歳. aとbはウィンドウが異なるのみで他についてはまったく同じ画像である. それぞれ上段はMIP画像. 下段はCTとPETのフュージョン画像. aは表示スケールのSUVウィンドウ幅を3としたもの, bは成人のルーチンと同様のスケール, すなわちSUVウィンドウ幅5としたものである. 左腎上極部の原発巣と大動脈周囲・左鎖骨上窩のリンパ節転移(矢印), 骨髄への異常集積(矢頭)がみられている. aにおいてより明瞭に病変をとらえることができる.

$1000 \times$ 関心領域内放射能密度 (Bq/g) / 体重あたり投与量 (Bq/kg)

すなわち, 投与したすべての ^{18}F -FDGが体重あたり均一に分布したとすると関心領域には何倍集積しているか, という数値になる. 用いるSUVの値には, 関心領域内の平均値あるいは最大値, または最大値を中心とする径1cmの平均値などが利用される. 利便性が良く, 比較的安定する値として最大値が用いられることが多い.

細胞内への ^{18}F -FDGの取り込みには様々な酵素が関与しており, また, ^{18}F -FDG-6リン酸はグルコース6脱リン酸酵素により分解されることが知られている. 正確な機序は不明なものの,

小児では成人と比し集積が低いことが知られている. Yeungら³⁾の検討では2~17歳, 体重11~77kgの小児と, 成人の肝のSUVを比較し, 小児では 1.9 ± 0.3 であったと報告している. 埼玉医科大学国際医療センターでの検討では⁴⁾, 肝のSUVは安定しており, 腫瘍と肝のSUVの比を指標に評価を行ったところ安定した結果が得られた. ただし, 数値が小さくなるため, 治療効果の評価には変動が小さく, 不向きであった. 埼玉医科大学国際医療センターでは, 成人の腫瘍では通常SUV 0-5のウィンドウ幅のスケールを用いて画像を評価するが, 小児ではSUV 0-3のスケールを用いて画像を評価している (Fig.6).

2) 小児特有のアーチファクトに関して

異物：投与の項目にて述べたようにヒックマンカテーテルやポート内の¹⁸F-FDGの滞留による非常に強い集積像により周囲の評価が困難となる場合がある。また、ポートの場合、CTで生じる金属アーチファクトが減弱吸収補正時、過補正を引き起こし、PET画像上の偽像を生み出すこともある。

尿：¹⁸F-FDGはブドウ糖と異なり尿中に排泄される。尿は強い線源となるので排尿コントロール困難な乳幼児ではオムツがアーチファクトの原因となる。撮像前のおむつ交換など、必要に応じての対応が必要である (Fig.5,6)。また、装置上でのおもらしによる放射能汚染は偽像を生じることがあり、その後の他の患者の検査にも影響する可能性があるため、あらかじめの防護を考慮する必要がある。

筋負荷：安静静止の難しい小児患者では投与時および待機時の動きによる筋負荷により対応する筋への¹⁸F-FDGの取り込みが増加し、病的集積との判別が困難になり、周囲の異常集積の評価が難しくなる場合がある。待機時に与えられたおしゃぶりによる口腔内集積が Fig.5 にて見られている。

胸腺：小児では頻度高く生理的に集積するので病的集積との判別は困難である⁵⁾。同じ患者でも検査時期によって集積の程度が異なる (Fig.5 参照)。年齢の高い患者でも thymic rebound により集積する場合がある。

おわりに

小児の放射線検査は敬遠されることが多く、特に比較的新しく、多くのスタッフが関与するPET検査では成人の検査が中心となり、小児の検査は断られることも多いと聞く。しかし、多くの小児腫瘍において¹⁸F-FDG PET検査は有用で、古典的なガリウム検査と比較し、感度・特

異度、被ばく線量、検査結果が得られるまでの時間に於いて優れ、総合的に意義の大きい検査と言える。安全性が優先されることは言うまでもないが、本稿ではなるべく多くの施設で、小児腫瘍の患者がこの優れた検査による利益を享受できるようにと願い、検査施行における注意点から述べた。¹⁸F-FDG PET検査をより安全・有効に小児腫瘍患者のために利用していただくための一助となれば幸いである。

謝 辞

埼玉医科大学国際医療センター核医学診療科および放射線診療部のスタッフの方々、小児腫瘍科の田中竜平先生に深謝いたします。

●文献

- 1) Faculty of Clinical Radiology TRCoR : Guidelines for the use of PET-CT in children, Second edition. 2013.
- 2) Stauss J, Franzius C, Pfluger T, et al : Guidelines for ¹⁸F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 ; 35 : 1581-1588.
- 3) Yeung HW, Sanches A, Squire OD, et al : Standardized uptake value in pediatric patients : an investigation to determine the optimum measurement parameter. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002 ; 29 : 61-66.
- 4) 久慈一英, 今林悦子, 瀬戸 陽, 他 : 小児腫瘍における¹⁸F-FDG-PET/CT検査による定量的指標を用いた診断と治療効果判定. 臨床核医学 2010 ; 43 : 2-5.
- 5) Weinblatt ME, Zanzi I, Belakhlef A, et al : False-positive FDG-PET imaging of the thymus of a child with Hodgkin's disease. J Nucl Med 1997 ; 38 : 888-890.