

●原 著

サルコイドーシス肺野病変の検出における
FDG-PET と CT 像, TBLB 所見の対比

齋藤美奈子^a 松井 弘稔^a 廣瀬 敬^a 田村 厚久^a 赤川志のぶ^a
 蛇澤 晶^b 田村 克巳^c 坂田 郁子^c 石田 二郎^c 大田 健^a

要旨：肺サルコイドーシスの診断に、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の検出が必要である。FDG-PET の変化率、SUV 60 分値 (SUV_{60 min}) と TBLB、胸部 CT を比較することを目的とし、肺サルコイドーシス 17 症例を後方視的に検討した。TBLB で肺野病変を検出する SUV_{60 min} 値、変化率のカットオフ値をそれぞれ 0.663、5.423% と設定したところ、SUV_{60 min} 値および変化率の感度、特異度は胸部 CT と有意差を認めなかった。本研究の結果から、両者が肺サルコイドーシスの診断に有用である可能性が示唆された。

キーワード：肺サルコイドーシス, FDG-PET

Pulmonary sarcoidosis, ¹⁸F fluorodeoxyglucose positron emission tomography

緒 言

サルコイドーシスの 90% 以上は肺病変を有し¹⁾、肺病変の約 50% は肺野に X 線写真異常を有する²⁾。肺サルコイドーシス (pulmonary sarcoidosis: Sar) の組織学的診断には、肺野または縦隔肺門リンパ節から非乾酪性類上皮細胞肉芽腫 (肉芽腫) を証明する必要がある。しかし、胸部 CT で異常陰影を認めない部分で施行した経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) で肉芽腫が見つかることがあり³⁾、逆に異常陰影の部分を取らって生検しても肉芽腫が見つからず、非特異的な所見のみとなることもある。その原因として、CT だけでは病変を正確に診断できない可能性が考えられる。

サルコイドーシスの診断には、⁶⁷Ga シンチグラフィ⁴⁾や、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) 液中リンパ球数⁵⁾などが有用とされているが、いずれも空間分解能は低い。最近では、サルコイドーシスの組織学的診断に重要な肉芽腫の証明に、超音波気管支鏡下針生検 (endobronchial ultrasonography-transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA) による縦隔肺門リンパ節生

検・穿刺が有用という報告がある⁶⁾。近年、¹⁸F fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) が悪性腫瘍の診断や病期評価に広く用いられているが、良性疾患のサルコイドーシスにおいても、その SUV 値 (standardized uptake value) が活動性の評価に有用とされている⁷⁾。SUV 変化率は (SUV_{120 min} - SUV_{60 min}) × 100 / SUV_{60 min} の式で表されるが、病変の活動性を反映している可能性があり、間質性肺炎や肺結核の活動性評価やサルコイドーシス肺病変の予後予測に有用との報告がある⁸⁾⁹⁾。サルコイドーシスの肺野病変において、FDG-PET が肉芽腫性変化の強い場所を指し示すのであれば、TBLB の前に FDG-PET を施行して生検場所を確定することで、診断率が上昇する可能性がある。

このような背景をふまえて、本研究ではサルコイドーシス肺野病変の検出における FDG-PET と TBLB、胸部 CT の有用性を比較した。

研究対象, 方法

1. 対 象

サルコイドーシス群 (Sar 群) は、2006~2013 年の期間で当院において「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006」¹⁰⁾により肺サルコイドーシスと診断され、ほかには肺基礎疾患のない 17 症例とした。糖尿病を有する者はいなかった。本研究は 2014 年 7 月に東京病院倫理審査委員会承認された。

2. 方 法

FDG-PET: 全患者は 6 時間の絶食後に FDG を静脈内投与し、60 分後 (早期相) と 120 分後 (後期相) に FDG-

連絡先：齋藤 美奈子

〒204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1

^a 国立病院機構東京病院呼吸器センター

^b 同 臨床検査科

^c 所沢 PET 画像診断クリニック診断部

(E-mail: minako.s.129@gmail.com)

(Received 9 Nov 2014/Accepted 5 Mar 2015)

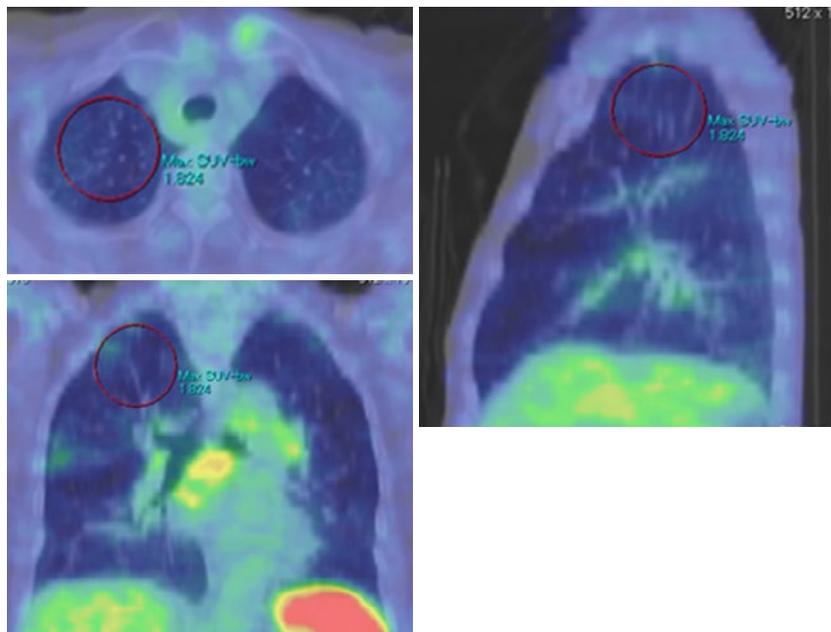


図1 関心領域 (ROI) の設定. 周囲臓器への集積や呼吸性変動による干渉を避けて, 半径 15~25 mm の球体で ROI を設定した (赤く囲った部位).

表1 サルコイドーシス群の臨床的特徴

| | 全症例 (n=17) |
|------------------------------|---------------|
| 性別 (女性) | 5 |
| 年齢 | 56.9 ± 17.7 |
| 呼吸器症状あり | 7 |
| 他臓器合併 | |
| 心臓 | 5 |
| 眼 | 5 |
| その他 (口唇, 胃, 肝, 脾, 膈, 神経, 皮膚) | 8 |
| 胸部 X 線写真上の病期分類 | |
| I 期 | 7 |
| II 期 | 10 |
| %肺活量 | 95.06 ± 18.08 |
| ACE (IU/L) | 23.3 ± 11.7 |
| KL-6 (U/ml) | 817.8 ± 123.2 |

PET を施行した. 先に気管支鏡検査を施行した例では, 1 週間以上の期間において FDG-PET を施行した. 関心領域 (region of interest : ROI) は, 周囲臓器への集積や呼吸性変動による干渉を避けて, 半径 15~25 mm の球体とし (図1), 検討項目によって, 上・中・下肺野の同部位または, TBLB 施行部位と一致するように設定した. SUV 値は ROI 内の平均値とし, 60 分値を $SUV_{60\text{min}}$, 120 分値を $SUV_{120\text{min}}$ と表記し, 変化率は, $(SUV_{120\text{min}} - SUV_{60\text{min}}) \times 100 / SUV_{60\text{min}}$ の式を用いて算出した.

胸部 CT : 全症例において 3 mm 厚の胸部 CT 検査を行い, TBLB の生検部位について, 2 人の呼吸器内科医の読影により, すりガラス陰影, 粒状影, 線状影, 気管

支血管束肥厚, 浸潤影をサルコイドーシス肺野病変の陽性所見とし, これらの所見がない場所は異常なしとした.

統計学的評価 : Sar 群における, TBLB での肉芽腫検出と胸部 CT 所見の 2 項目での, FDG-PET の $SUV_{60\text{min}}$ と変化率の比較においては Mann-Whitney U 検定を用いた. TBLB で肉芽腫を検出する $SUV_{60\text{min}}$ と変化率のカットオフ値は, ROC (receiver operating characteristic) 曲線を用いて, 「感度 1.0, 偽陽性率 0.0」の点から最短距離となる点とした. また, 同時に AUC (area under the curve) も求めた. 胸部 CT 検査と $SUV_{60\text{min}}$, 変化率での感度, 特異度の比較には Fisher 法を用いた. すべての統計学的処理において p 値は < 0.05 を有意とした. またすべての数値は平均値 ± 標準偏差で求めた.

成 績

Sar 群の臨床的特徴は, 表1 に示したとおりである. 女性が約 3 割を占め, 平均年齢は 56.9 ± 17.7 歳であった. 呼吸器症状は 7 例にみられ, 息切れ, 咳嗽, 喘鳴が主であった. 他臓器合併は, 心臓, 眼がそれぞれ 5 例であった. 胸部 X 線写真の臨床病期では I 期が 7 例, II 期が 10 例であった.

表2 は, Sar 群 17 例において肺野病変の有無について, 上・中・下肺野に分けた計 40ヶ所において, ①TBLB での肉芽腫検出の有無, ②CT 上の Sar 肺野病変陽性所見の有無を検討し, 陽性所見を示した部位と陰性であった部位での $SUV_{60\text{min}}$ と変化率を比較した結果である.

表2 Sar 肺野病変の有無と SUV_{60min}, 変化率

| | 肉芽腫あり (n=25) | 肉芽腫なし (n=15) | p 値 |
|----------------------|---------------|---------------|--------|
| SUV _{60min} | 1.005 ± 0.755 | 0.534 ± 0.133 | 0.0139 |
| 変化率 | 4.5 ± 19.9 | -11.6 ± 9.2 | 0.0164 |

| | 画像所見あり (n=24) | 画像所見なし (n=16) | p 値 |
|----------------------|----------------|-----------------|--------|
| SUV _{60min} | 0.953 ± 0.693 | 0.564 ± 0.149 | 0.0076 |
| 変化率 | 9.468 ± 21.464 | -7.785 ± 17.715 | 0.0012 |

表3 SUV_{60min}, 変化率のサルコイドーシス肺野病変検出カットオフ値

| | 感度 (95%信頼区間) | 特異度 (95%信頼区間) | カットオフ値 |
|----------------------|-------------------|-------------------|--------|
| SUV _{60min} | 56.0% (39.1~71.9) | 85.7% (70.7~94.9) | 0.663 |
| 変化率 | 68.0% (51.0~82.2) | 71.4% (54.6~84.8) | 5.42% |

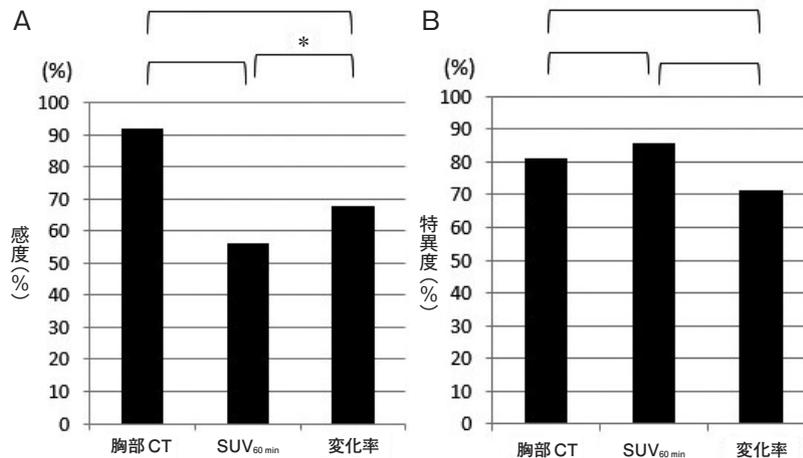


図2 (A) TBLBで肉芽腫を検出した場合をSar肺野病変陽性と定義したときの、胸部CT, SUV_{60min}, 変化率の感度. それぞれ91.7%, 56.0%, 68.0%であった (*p < 0.05). (B) TBLBで肉芽腫を検出した場合をSar肺野病変陽性と定義したときの、胸部CT, SUV_{60min}, 変化率の特異度. それぞれ81.3%, 85.7%, 71.4%であった. HRCT: 高分解能CT.

TBLBで肉芽腫を検出した部位では有意にSUV_{60min} (1.005 ± 0.755 vs 0.534 ± 0.133, p = 0.014) と変化率 (4.5 ± 19.9% vs -11.6 ± 9.2%, p = 0.016) は高くなった. またCTにてサルコイドーシス肺野病変を認める部位においても有意にSUV_{60min} (0.953 ± 0.693 vs 0.564 ± 0.149, p = 0.008) と変化率 (9.5 ± 21.5% vs -7.8 ± 17.7%, p = 0.001) は高くなった.

表3はTBLB施行部位でROIを設定し, TBLBで肉芽腫を検出した場合にSar肺野病変陽性と定義したときの, SUV_{60min} と変化率のSar肺野病変検出のカットオフ値を, ROC曲線を用いて求めた結果である. SUV_{60min} は0.663 (感度56.0%, 特異度85.7%, AUC 0.740), 変化率は5.423% (感度68.0%, 特異度71.4%, AUC 0.734) となった.

TBLBで肉芽腫を検出した場所をSar肺野病変陽性と定義したときに, 胸部CTとFDG-PETの同部位でのSar肺野病変検出の感度 (図2A), 特異度 (図2B) を比較した. 変化率とSUV_{60min} の比較において, 変化率のほうが

有意に感度が高い (68.0% vs 56.0%, p = 0.004) という結果であったが, それ以外の検討では有意差は認めなかった.

考 察

今回の肺サルコイドーシス17症例の検討から, サルコイドーシス肺野病変の検出において, 変化率のほうがSUV_{60min} そのものより感度が高い (68.0% vs 56.0%, p = 0.004) という結果が得られたが, FDG-PETでのSUV_{60min} と変化率はどちらもCTとほぼ同様に有用であった.

サルコイドーシスの診断には肉芽腫の証明が必要である. これまでの報告から, 画像上肺野にサルコイドーシス陽性所見を認めない場合でもTBLBで肉芽腫が検出され, 下葉よりも上葉に多く分布するとされている³⁾. また, 生検個数については, 4ヶ所以上の採取で90%前後の高い診断率が得られることから, 肺野病変のない胸部X線像病期0, I期では上葉主体に, II期やIII期ではCT所見を参考にして, 4個以上の検体採取が推奨されて

いる¹¹⁾。このように、CT所見とTBLBでの肉芽腫の検出部位が必ずしも一致しない症例も認めていた。

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、多臓器に肉芽腫を形成する²⁾。サルコイドーシス病変内の炎症性肉芽腫にはマクロファージやリンパ球が豊富に含まれている¹²⁾。FDGは細胞のブドウ糖取り込み に比例して組織細胞内に取り込まれ、リン酸化経路に入りFDG-6リン酸となりそれ以上の代謝は受けずに組織細胞内に停留する。炎症組織ではリンパ球、マクロファージが集簇し、炎症細胞の活性化が進むことから細胞内のhexokinaseが上昇し、glucose transporterが発現して炎症細胞内へのFDG集積が進む¹³⁾¹⁴⁾。こうした機序から、サルコイドーシス肺野病変の検出にFDG-PETのSUV値が有用であり、また活動性のある炎症細胞では、FDGの取り込みが長時間持続すると考えられ¹⁵⁾、変化率がサルコイドーシス肺野病変の活動性を反映すると考えられる。よって我々は、FDG-PETのSUV_{60min}や変化率が、肺サルコイドーシスの肺野病変の検出において特に有用な指標となるのではないかと仮説を立てた。

しかし、本研究の結果から、TBLBで肉芽腫を検出する部位または胸部CTでサルコイドーシス陽性所見を認める部位ではSUV_{60min}や変化率が有意に高く、FDG-PETが肺サルコイドーシスの肺野病変の検出に有用であることが示唆されたものの、感度、特異度においてCT検査と比較して優越性は認められなかった。その原因として、第一に、症例数が少ないために統計学的な有意差が出なかった可能性がある。第二に、SUV_{60min}や変化率はROIでの測定値であるため、TBLB施行部位や胸部CTで所見を認める部位と必ずしも一致していない可能性がある。第三に、胸腔鏡などの外科的肺生検と異なりTBLBで得られる組織は小さく、肉芽腫を検出する部位を正確に反映していない可能性が考えられ、本研究の結果の解釈には注意が必要と思われる。

また、本研究では肺野病変を検出するFDG-PETでのSUV_{60min}と変化率のカットオフ値を定めた。我が国における肺サルコイドーシス患者では、95%の症例で縦隔・肺門リンパ節の腫脹を認める¹⁶⁾。近年、縦隔リンパ節腫脹に対する診断アプローチとしてEBUS-TBNAが用いられるようになってきている。胸部X線像病期I、II期の肺サルコイドーシス患者を対象とした検討では、診断率がTBLB単独で35%、EBUS-TBNA単独で85%であるが、両者の併用で93%と有意に上昇しており¹⁷⁾、本研究の結果もふまえると、肺門・縦隔リンパ節の腫脹を認めFDG-PETで変化率とSUV_{60min}が今回定めたカットオフ値以上であった場合には、EBUS-TBNAとTBLBを併用したほうが、診断率が上がると考えられる。

本研究の結果からは、本研究で求めたカットオフ値を

もとにして、FDG-PETで得られたSUV_{60min}や変化率といったパラメーターが、TBLBでの肉芽腫検出能において胸部CTよりも優越性があるとはいえなかった。しかしながら、両者を併用することでTBLB施行部位が決定され、より肺サルコイドーシスの診断効率が上がる可能性が示唆された。FDG-PETは非侵襲的な検査で、その特性から炎症性病変を反映するため、肺サルコイドーシスの診断だけでなく治療効果判定や予後予測に有用である可能性も期待できる。今後症例数を増やした検討が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Baughman RP, et al. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med 2004; 25: 521.
- 2) The joint statement of the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Statement of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 736-55.
- 3) 山口隆子, 他. 経気管支肺生検によるサルコイドーシスの臨床病理学的研究. 日胸疾患会誌 1986; 24: 264-71.
- 4) Kohn H, et al. 67Ga scanning for assessment of disease activity and therapy decisions in pulmonary sarcoidosis in comparison to chest radiography, serum ACE and blood T-lymphocytes. Eur J Nucl Med 1982; 7: 413-6.
- 5) Drent M, et al. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28: 486-95.
- 6) Nakajima T, et al. The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis comparisons with other bronchoscopic diagnostic modalities. Respir Med 2009; 103: 1796-800.
- 7) Mostard RL, et al. Severity of pulmonary involvement and (18)F-FDG PET activity in sarcoidosis. Respir Med 2013; 107: 439-47.
- 8) Umeda Y, et al. Dual-time-point 18F-FDG PET imaging for diagnosis of disease type and disease activity in patients with idiopathic interstitial pneumonia. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36: 1121-30.
- 9) Kim IJ, et al. Double-phase 18F-FDG PET-CT for determination of pulmonary tuberculoma activity. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 808-14.
- 10) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会. サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006要約.

- サルコイドーシス 2006; 26: 77-82.
- 11) 安藤正幸, 他. サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編. 東京: 克誠堂出版 2006; 68.
 - 12) Doughan AR, et al. Cardiac sarcoidosis. Heart 2006; 92: 282-8.
 - 13) 吉永恵一郎, 他. サルコイドーシスの診断における 18F Fluorodeoxyglucose PET/CT の有用性と限界. 日サルコイドーシス肉芽腫会誌 2012; 32: 17-25.
 - 14) Zhuang H, et al. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. Semin Nucl Med 2002; 32: 47-59.
 - 15) Deichen JT, et al. Uptake of [18F]fluorodeoxyglucose in human monocyte-macrophages in vitro. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 267-73.
 - 16) 立花輝夫. サルコイドーシスの全国臨床統計. 日臨 1994; 52: 1508-15.
 - 17) Navani N, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and II pulmonary sarcoidosis. Respirology 2011; 16: 467-72.

Abstract

Sensitivity and specificity of the retention index by dual-time-point PET scan for the detection of lung involvement of sarcoidosis

Minako Saito^a, Hirotohi Matsui^a, Takashi Hirose^a, Atsuhisa Tamura^a, Shinobu Akagawa^a, Akira Hebisawa^b, Katsumi Tamura^c, Ikuko Sakata^c, Jirou Ishida^c and Ken Ohta^a

^aCenter for Pulmonary Disease, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

^bClinical Laboratory Department, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

^cTokorozawa PET Image Diagnosis Clinic

Most patients with sarcoidosis develop lung involvement, and its disease activity in the lung parenchyma is often critical for making decisions for treatment. Therefore, evaluating lung involvement accurately is of great concern. The purpose of this study was to investigate usefulness of the retention index calculated by dual-time point fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the detection of active sarcoidosis lesions in the lung parenchyma in comparison with other imaging techniques: CT scan and standard uptake values at 60 min ($SUV_{60\text{min}}$). We retrospectively reviewed medical records and imaging of seventeen sarcoidosis patients with FDG-PET before any treatment. Retention index of FDG uptake was calculated as $([SUV\text{ at }120\text{ min}] - [SUV_{60\text{min}}]) \times 100 / SUV_{60\text{min}}$. When we determined the threshold of $SUV_{60\text{min}}$ and the retention index for lung parenchymal involvement of sarcoidosis at 0.663, 5.423%, we found that these parameters were as useful as CT findings.