



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肺癌症例のPET検査におけるSUV誤差の補正に関する研究 [全文の要約]
Author(s)	大高, 和人
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号 : 2122 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11598号
Issue Date	2014-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57748
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuto_Ohtaka_summary.pdf



学 位 論 文 (要約)

肺癌症例の PET 検査における SUV 誤差の補正に関する研究
(Studies on correction for variations of standardized uptake
values on ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in
patients with lung cancer)

2014 年 12 月

北 海 道 大 学

大 高 和 人

【略語表】

本文中で使用した略語は以下の通りである。

AUC	area under the curve
CEA	carcinoembryonic antigen
FDG	18F-fluorodeoxyglucose
GGO	ground glass opacity
PET	positron emission tomography
PET-CT	positron emission tomography / computed tomography
PVE	partial volume effect
RC	recovery coefficient
ROC	receiver operating characteristic
SCC	squamous cell carcinoma antigen
SUV	standardized uptake value
SUVmax	maximum standardized uptake value

【緒言】

肺癌の診療において、18F-Fluorodeoxyglucose Positron emission tomography (FDG-PET) は非常に有用である。PET 検査で放射性薬剤の集積の強さを表す Standardized uptake value (SUV) は、腫瘍の悪性度を反映するため、肺結節の良悪性の鑑別や、縦隔リンパ節の転移評価、化学療法の効果判定、予後予測などに用いられている。SUV は、全身に均一に FDG が分布した場合の濃度を 1 とした時の、関心領域の放射能濃度の値と定義され、下記の計算式で算出される。

$$SUV = C / ID$$

C ; 関心領域における放射能 (Bq/g) ID ; 体重あたりの投与量 (Bq/g)

SUV 定量化には、減弱補正や吸収補正の方法など、様々な因子が影響して誤差が生じるが、実臨床の間では、そのような問題点は十分に考慮されていない。なぜなら、SUV に影響を及ぼす因子の多くが、機器のメンテナンスや検査時の手技、患者の撮影時の状況などによるものであり、臨床医が関与することがないためである。本研究では、肺癌診療や研究において臨床医が考慮すべき SUV に影響を及ぼす因子として、「部分容積効果 (Partial volume effect ; PVE) による過小評価」の臨床的意義について検討した (第一章)。また、PET 検査に関するもう一つの問題点として、PET 検査機器によって、SUV 定量化に誤差が生じることが挙げられる。そのため、多施設で PET 検査を利用した臨床研究が行われる場合や単一施設内で PET 検査機器が変更となった場合などに障害となる。本研究では、「機器間の SUV 評価の誤差」の補正の臨床的意義について検討した (第二章)。

第 1 章 部分容積効果の補正

【緒言】

部分容積効果 (PVE) は、画像システムの空間解像度の限界から引き起こされる立体画像のぼけである。径が小さい物体ほど、より影響が大きくなる。径が小さい腫瘍

に対して PET 検査を行うと、FDG 集積が実際よりも大きく分布しぼやけるため、集積、すなわち SUV が「過小評価」されてしまう。そのため、悪性度が高い腫瘍でも、径が小さければ PVE によって SUV が過小評価され、悪性度が低いと誤認される可能性がある。SUV を臨床上使用するためには、この PVE による過小評価を補正する必要性が予想される。本研究では、PVE による過小評価を補正した SUV が補正前と比較して臨床上より有用となるかを検討した。

【対象と方法】

SUV 補正にはリカバリ係数 (Recovery coefficient; RC) 法を用いた。最初に、PET 装置 (ECAT EXACT 47; Siemens/CTI, Knoxville, Tenn., USA) でファントム実験を行った。それぞれ同量の FDG が注入された 10、13、17、22、28、37mm の径の球体が含まれる胸郭ファントムを PET 撮影した。撮影された画像から、それぞれの径の球体と背景の集積値を測定し、RC を算出した。RC は真の放射能濃度に対する画像上の放射能濃度の値であり、画像上の過小評価の程度を表す。実際の症例の腫瘍径、原発腫瘍 SUV、正常肺 SUV を用いて、「補正 SUV = 正常肺 SUV + (腫瘍 SUV - 正常肺 SUV) / RC」の式で補正した。

対象は、1999 年 1 月から 2008 年 12 月の間に、北海道大学病院で PET 検査を施行された後にリンパ節郭清を伴う根治切除術を施行された原発性非小細胞肺癌症例のうち、画像上の腫瘍径 10~37mm の 191 例とした。PET 検査の PVE による SUV への影響を補正した原発性肺癌の SUV が、補正前の SUV よりも腫瘍の悪性度をより強く反映するか、評価した。悪性度の指標として病理学的リンパ節転移の有無を用い、補正前後の原発腫瘍の SUV (それぞれ Pre-SUV、Cor-SUV) のリンパ節転移予測能について、受信者操作特性 (ROC) 曲線で曲線下面積 (AUC) を比較した。また、予後の評価として疾患特異性生存率を用いた。Pre-SUV、Cor-SUV の中央値で 2 群に分け、5 年疾患特異性生存率を比較した。

【結果】

全症例の Pre-SUV は中央値 2.4 (0.5-14.5)、Cor-SUV は中央値 4.2 (0.5-19.4) であった。リンパ節転移予測能を評価した ROC 曲線では、Pre-SUV の AUC は 0.809、Cor-SUV の AUC は 0.792 で、有意差はなかった ($p=0.749$)。腺癌 149 例でも同様に、Pre-SUV の AUC は 0.847、Cor-SUV の AUC は 0.834 で、有意差はなかった ($p=0.821$)。また、扁平上皮癌 35 例でも、Pre-SUV の AUC は 0.692、Cor-SUV の AUC は 0.671 で、有意差はなかった ($p=0.883$)。PVE による過小評価をより強く受けられる画像上腫瘍径が 20mm 以下の症例 71 例でも同様に、Pre-SUV の AUC は 0.792、Cor-SUV の AUC は 0.798 で、有意差はなかった ($p=0.957$)。

Pre-SUV と Cor-SUV の中央値をカットオフ値として 191 例を 2 群に分けて、疾患特異性生存曲線を比較した。Pre-SUV ≤ 2.4 の症例の 5 年疾患特異性生存率 (78.2%) は Pre-SUV > 2.4 の症例 (60.5%) よりも高かった ($p=0.002$)。Cor-SUV ≤ 4.2 の症例の 5 年疾患特異性生存率 (76.7%) は Cor-SUV > 4.2 の症例 (62.7%) よりも高かった ($p=0.005$)。補正前後では、同程度の疾患特異性生存率だった。

【考察】

PVE のために過小評価されている径の小さな腫瘍の SUV は、PVE を補正しても有用

性は変わらず、臨床上は十分に有用であると考えられた。PVE は、腫瘍径以外に、腫瘍の形状、周囲組織の背景濃度、装置の解像度、画像測定方法によっても起こる。実際の腫瘍は、頭尾方向に長いような多様な形を呈し、ファントム実験で測定した球体とは大きく異なるため、CT の水平断画像の腫瘍長径だけで補正することには限界があると考えられた。

【結論】

単一施設内で PET 検査を利用して診療を行う際には、PVE による過小評価を考えて補正する必要はないと考えられた。

第 2 章 異なる機器 (PET と PET-CT) 間の SUV 誤差の補正

【緒言】

機器の検出能力、空間分解能、画像再構成方法などの違いにより、同じ腫瘍でも撮影機器が変われば SUV に誤差が生じる。これによって、二つの場合で問題を招くと予想される。一つ目は、多施設で PET 検査を用いた臨床研究を行う場合である。施設間で SUV 定量化に誤差があれば、SUV を用いた多施設研究が困難になる。二つ目は、同じ施設内であっても撮影機器が変更した場合、機器が異なれば SUV に誤差が生じるため、撮影機器変更の前後の症例を一括して検討することが困難になる。実際に北海道大学病院では、撮影機器として 2009 年まで PET 装置を用いていたが、2010 年から PET-CT 装置 (Biograph 64; Siemens/CTI, Knoxville, Tenn., USA) に変更となった。そのため 2009 年前後の症例を一括した研究は困難になった。本研究では、異なる機器間の SUV 誤差補正の有用性を明らかにした。

【方法と対象】

第 1 章と同様に、まずファントム実験を PET 装置と PET-CT 装置の両方で行い、RC を算出した。第 1 章の補正と同じ補正式で、実際の症例の腫瘍径、原発腫瘍 SUV、正常肺 SUV を用いて SUV 補正を行った。

PET 群は、1999 年 1 月から 2008 年 12 月の間に、北海道大学病院で PET 装置にて FDG-PET 検査を施行した後に根治切除術を施行した原発性非小細胞肺癌症例のうち、画像上の腫瘍径 10~37mm の 191 例を対象とした。PET-CT 群は、2009 年 1 月から 2011 年 8 月の間に、北海道大学病院で PET-CT 装置にて FDG-PET 検査を施行した後に根治切除術を施行した原発性非小細胞肺癌症例のうち、画像上の腫瘍径 10~37mm の 105 例を対象とした。

まず、2 群の背景因子を比較した。後ろ向き検討であるため、背景因子に有意差が出ることを予想された。そのため、Propensity score matching を用いて、2 群の背景因子を調整する方針とした。その後、背景因子に有意差がなくなったことを確認し、2 群の肺癌が同程度の悪性度を持った肺癌であると仮定した。2 群の SUV 分布にどれくらいの違いがあるかを評価し、機器間の誤差を補正した後、両群の SUV の差がなくなるか、検討した。

【結果】

2 群の背景因子は、腫瘍マーカー、画像上の腫瘍径、充実成分腫瘍径、臨床病期に有意差があった。背景因子に差がないことが本検討の前提条件となるため、Propensity

score matching を用いて、背景因子を一致させた。マッチング後の背景因子に有意差はなくなり、PET 群と PET-CT 群の肺癌は同程度の悪性度を持つと仮定した。

Pre-SUV は、PET 群で平均 2.5 ± 0.5 、PET-CT 群で平均 5.6 ± 4.7 で、その分布には有意差を認めた ($p < 0.001$)。Cor-SUV は、PET 群で平均 5.2 ± 3.9 、PET-CT 群で平均 6.4 ± 5.1 であり、有意差は消失した ($p = 0.072$)。

病理組織学的リンパ節転移の有無で 2 つグループに分けて、同じ検討を行った。リンパ節転移なしのグループでは、PET 群の Pre-SUV が中央値 $2.3 (0.5-11.6)$ で、PET-CT 群の Pre-SUV が中央値 $3.1 (0.5-16.0)$ であり、統計学的に有意ではないが差がみられた ($p = 0.051$)。補正後は、PET 群の Cor-SUV が中央値 $4.0 (0.5-17.3)$ で、PET-CT 群の Cor-SUV が中央値 $3.8 (0.5-15.9)$ であり、その差は消失した ($p = 0.820$)。病理組織学的リンパ節転移ありのグループでは、PET 群の Pre-SUV が中央値 $5.2 (1.2-13.8)$ で、PET-CT 群の Pre-SUV が中央値 $8.5 (1.4-21.0)$ であり、統計学的に有意差を認めた ($p = 0.009$)。補正後は、PET 群の Cor-SUV が中央値 $7.0 (2.1-19.3)$ で、PET-CT 群の Cor-SUV が中央値 $9.0 (1.4-21.0)$ であり、その差は消失した ($p = 0.303$)。

機器間の SUV 定量化の誤差の補正が臨床的に有用かどうかを評価するために追加検討を行った。まず、PET 群と PET-CT 群の SUVmax のリンパ節転移予測能を評価した ROC 曲線から SUVmax のカットオフ値を測定した。PET 群の Pre-SUV のカットオフ値は 3.36、PET-CT 群の Pre-SUV のカットオフ値は 4.60 で、後者は前者よりも 37% 高かった。機器間の補正後、PET 群の Cor-SUV のカットオフ値は 5.08、PET-CT 群の Cor-SUV のカットオフ値は 5.53 だった。後者は前者よりも 9% しか高くなく、カットオフ値の誤差は機器間の補正によって減少した。

【考察】

PET 装置と PET-CT 装置では、SUV 定量化に大きな誤差が生じる。この誤差は、それぞれの機器で生じる PVE による SUV 過小評価の程度が異なるために生じると考えられる。従って、同じ胸郭ファントムを使ってファントム実験を行うことで、PET 装置でも PET-CT 装置でも SUV に生じる PVE を同程度まで補正することができ、機器間の誤差が消失させることができる。単一施設内での診療では、PVE を補正する必要はないと考えられたが、多施設共同研究を行う際には、ファントム実験を用いた SUV 補正が必要と考えられた。

【結論】

それぞれの施設の PET 装置を使って行われる多施設臨床研究や、単一施設内で装置が変更となった場合の変更前後の症例を用いて行われるコホート研究などの際には、ファントム実験を用いた SUV 補正が必要と考えられた。

【総括】

FDG-PET 検査による腫瘍の SUV 定量化には、様々な因子が影響を与える。それらの因子の中で、肺癌診療に関する診療や研究において考慮すべき因子、すなわち「PVE による SUV 過小評価 (第一章)」「機器間の SUV 評価の誤差 (第二章)」の 2 つについて、ファントム実験を用いた SUV 補正の有用性を検討した。

① 本研究から得られた新知見は、次のごとくである。

- ・ファントム実験で、径が小さい程、強く部分容積効果を受けて SUV が過小評価

された。

- ・ファントム実験で得られた RC で SUV を補正し、腫瘍悪性度および予後の予測能（病理学的リンパ節転移の予測）を評価したが、いずれも補正前と同程度であった。
 - ・ファントム実験で、PET 装置と PET-CT 装置では SUV 評価に大きな差があった。
 - ・Propensity score matching により PET 群と PET-CT 群の背景因子、腫瘍悪性度を一致させた後、SUV 分布を 2 群間で比較した。RC 補正前は 2 群間の SUV 分布に有意差が認められたが、補正後には有意差が消失した。
- ② これらの結果から得られた本研究の意義は、「一つの PET 装置を利用して単一施設内で診療を行う際には、PVE による過小評価を補正する必要はないが、機器間で PVE によって受ける過小評価の程度が異なるため、多施設共同研究など異なる機器間で PET 検査を用いる場合には、ファントム実験を用いて機器間の SUV 誤差を補正する必要性」を示したことにある。
- ③ PET 検査は肺癌の悪性度や予後をよく反映するため、今後も縮小手術の適応、治療効果の判定などに利用価値が広がり、それにともない PET 検査を用いた単一施設によるコホート研究や多施設共同研究が増加することが予測される。その際には SUV 誤差の補正が必須であることを本研究は示しており、これらの研究の基盤となる結果が得られたと考える。
- ④ 本研究は北海道大学病院の臨床データを利用したが、実際に他施設との間で同様の実験を行うことにより、さらに信頼性が増すものと考えられる。本研究の知見に基づいて、本学で得られた PET 検査を用いた研究成果を、多施設共同研究により拡大することが今後の課題である。

【謝辞】

本研究を行うにあたり、多大な助言を頂きました、北海道大学大学院医学研究科循環器・呼吸器外科教授 松居喜郎先生、診療教授 加賀基知三先生、講師 樋田泰浩先生、北海道大学大学院医学研究科 消化器外科学分野 II 教授 平野聡先生、北海道大学大学院医学研究科核医学分野教授 玉木長良先生、准教授 志賀哲先生、岡本祥三先生、東京大学大学院医学系研究科生物統計学分野准教授 大庭幸治先生に深謝致します。