

# FDG-PET 検査の現状と dynamic PET の位置づけ

京都第二赤十字病院 放射線診断科

松島 成典

**要旨**：FDG-PET 検査は 2002 年に保険診療として認可されて以来、年を追うごとに普及し、現在のがん診療において欠かせない検査となっている。一方で、正常組織や炎症性病変にも集積するため、偽陽性や偽陰性が問題となる。これまでは遅延像を追加撮像し、集積の変化を観察することで生理的集積と病的集積の鑑別を試みてきたが、患者負担の増大や検査スループットの低下などの問題があり、広く活用されているとは言い難い。一方、近年になり PET 装置の性能向上により短時間の全身撮像が可能となり、全身 dynamic PET が可能となってきている。生理的集積と病的集積の鑑別において dynamic PET は有用であり、遅延像と比較しても優れているとの報告も出ている。今後も技術の進歩に伴い新しい撮像方法や解析手法が出てくると期待され、さらなる研究が望まれる。

**Key words**：FDG-PET, dynamic PET, 生理的集積, 病的集積

## 1. はじめに

2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$  fluoro-D-glucose (FDG) を用いた Positron Emission Tomography (PET) 検査はがん診療において非常に有用な検査法であることが臨床研究により確認され、2002 年には FDG-PET 検査が保険診療として認可されることとなった。その後、2005 年には製薬企業が FDG 製剤を提供するようになり、院内に FDG 製造装置を保有しない施設においても PET 装置を導入することが可能となった。それ以来、FDG-PET 検査は年を追うごとに広まり、現在ではがん診療において欠かせない検査となっている。ただし、FDG は腸管などの正常組織や炎症性病変にも集積するため、偽陽性や偽陰性となる問題が知られている。これまでは、30 分～1 時間後に追加撮像 (delayed scan) を行い、FDG 集積の変化を観察することにより、偽陽性や偽陰性の鑑別を行ってきたが、様々な問題点もあり日常臨床に一般的に用いるには制約がある。近年になり、PET-CT 装置の高性能化に伴い、短時間に全身の撮像を行うことが可能となってきた。一部の装置では短時間の撮像を繰り返し行う (dynamic scan) ことで、全身の FDG 集積の動態評価も可能となっており、dynamic PET を利用し生理的集積と病的集積の鑑別を行う試みが行われている。

本稿では FDG-PET 検査の歴史から現状について述べるとともに、近年になり可能となってきた dynamic PET が生理的集積と病的集積の鑑別に果たす役割について自験例を紹介しながら概説していく。

## 2. FDG-PET 検査の歴史

医療分野における陽電子の利用は、1951 年に Wrenn らが $^{64}\text{Cu}$  を用いて同時計数法により頭蓋内腫瘍の測定を行ったことにはじまった。1961 年に Rankowitz らにより PET の原型ともいべき装置が開発され<sup>1)</sup>、1975 年には Ter-Pogossian らが X 線 CT の原理に着想を得て PET 装置のプロトタイプ (PETT) を開発し<sup>2)</sup>、翌年には検出器数を増やした装置 (PETT III) が開発された<sup>3)</sup>。この装置を基にして、EG & G ORTEC 社により世界初の商業用 PET (ECAT シリーズ) が発売され、欧米の大学や病院を中心に設置され、初期の PET 臨床研究において重用された<sup>4)</sup>。同時に、BGO などの高感度シンチレータの利

用<sup>5)</sup>、検出器列の多列化による多断層撮像の実用化<sup>6)</sup>、空間分解能の改善など現在の PET 装置につながる開発が精力的に行われてきた。

しかしながら、PET は空間分解能が低く、解剖学的指標となる構造も不明瞭であり、単独では集積部位の解剖学的位置の把握が難しいなどの問題がある。この問題に対しては、形態情報をもった CT 画像や MRI 画像を重ね合わせることで解剖学的情報を補うことが有用であるが、別に撮影した画像を重ね合わせるため診断精度に限界があった。このため、PET 装置に形態画像を撮像する装置を組み合わせ、一体化した複合撮像装置の開発が進められた。まず、1998 年には PET 装置と CT 装置を直列に並べた PET-CT 装置が開発され、集積の解剖学的部位を正確に評価できるようになった<sup>7)</sup>。PET-CT 装置では一回の検査で PET 画像と CT 画像を収集するため、両者の位置ズレが少なく高い精度で重ね合わせることができ、PET 検査の精度向上に大きな役割を果たした。近年になり、CT の代わりに MRI と組み合わせた PET-MR 装置も開発・販売されている。現在では新規導入される機器は、乳房専用 PET 装置を除けばほとんどが PET-CT/MR 複合機となっている。

また、1978 年には井戸らが<sup>8)</sup><sup>18</sup>F-FDG の合成に成功し、FDG-PET 検査の端緒となった<sup>8)</sup>。開発当初は脳神経領域を主体として利用されていたが、1980 年に Som らにより腫瘍への集積が報告されて以来、腫瘍イメージング製剤としての利用が広まり、現在では最も一般的に利用されている<sup>9)</sup>。

### 3. FDG-PET 検査の現状

本邦では、2002 年に FDG-PET 検査がてんかん、虚血性心疾患、悪性腫瘍 10 疾患を含む計 12 疾患に対し保険診療として認可された。それ以後、がんの病期診断から再発・転移診断に至るまで FDG-PET 検査が広く利用されている。2003 年ごろには全国で 47 施設にしか PET 装置が導入されていなかったが、保険適応の拡大と歩調を合わせるようにして施設数は増加し、2019 年には PET 検査を実施可能な施設はおよそ 408 施設へと広がっている（図 1）。また、年間に 711,800 件の FDG-PET 検査が行われていると推計されており、今やがん診療において欠かせない検査となっている<sup>10)</sup>。

近年では、腫瘍領域の治験におけるアウトカム評価項目として FDG-PET 検査を組み入れるケースも

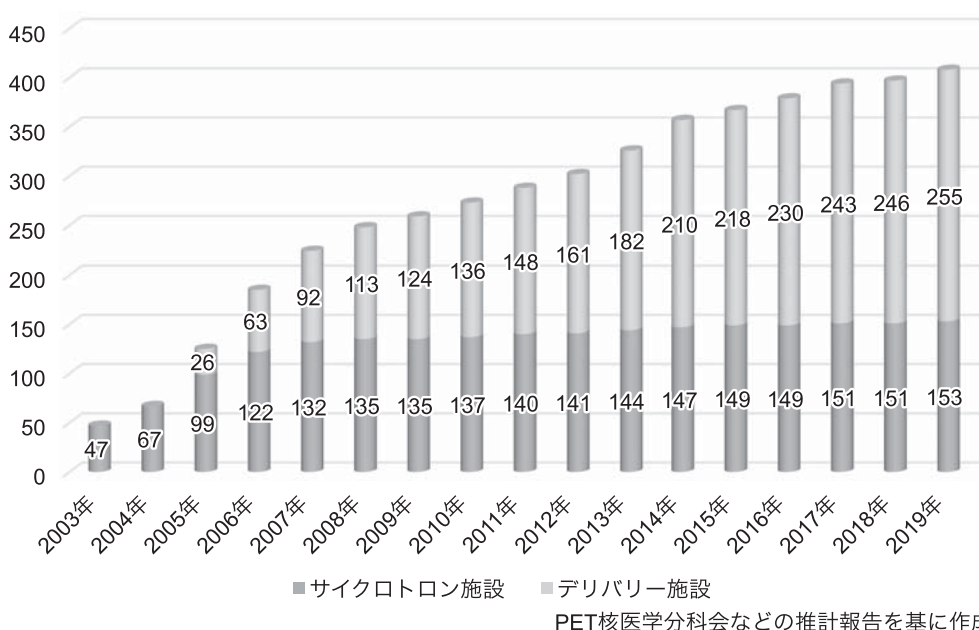


図 1

PET 検査施設数の推移。2003 年時点では全国で 47 施設であったが、保険適応の拡大やデリバリー FDG 製剤の販売開始に伴い急速に増加し、2019 年時点では全国で 408 施設と推計されている。

多く見られるようになってきている。また、サルコイドーシスや大型血管炎などの炎症性病変の活動性評価なども保険適応となっており、腫瘍以外の分野へも保険適応の拡大が進んでいる。その他、 $^{13}\text{N-NH}_3$ を用いた心筋血流 PET や $^{15}\text{O}$ を用いた脳 PET など保険診療として実施されており、症例数も増加傾向を示している<sup>10)</sup>。

FDG 以外に目を向けてみると、アルツハイマー病の原因とされる脳内アミロイド沈着を可視化するアミロイド PET<sup>11)</sup>、神経内分泌腫瘍をターゲットとしたソマトスタチン受容体 PET<sup>12)</sup>、前立腺特異抗体をターゲットとした PSMA-PET<sup>13)</sup>など様々な放射性医薬品の実用化が進んでおり、今後 PET が診療に果たす役割はますます拡大するものと考えられている。

#### 4. FDG-PET における問題点

現在、癌の病期診断、転移・再発診断に FDG-PET 検査が広く利用されているが、FDG は糖代謝を反映するため、腫瘍だけでなく腸管・腎尿路・肝などの正常組織や炎症性病変などにも集積するほか、糖代謝の低い腫瘍には集積が乏しいなど、偽陽性や偽陰性が大きな問題となってきた<sup>14)</sup>。これに対し、通常撮像の 30 分～60 分後に追加撮像を行い集積の変化を検討することで (dual time point PET imaging)、偽陽性や偽陰性の鑑別を行うことが可能であると報告されている<sup>15)</sup>。しかしながら、検査時間の延長による患者の身体的負担、追加の CT 撮影による被曝線量の増加、姿勢変化に伴う対象病変の位置ずれ、検査スルーポットの低下や術者の被曝などといった問題もあり、日常診療で利用するには制約がある。このため、多くの施設では一部の症例に限定するか撮像していないのが現状である。

#### 5. Dynamic PET

近年の PET-CT は、高性能かつ小型の検出器の開発、Time of Flight (ToF) 法などの高精度な画像再構成法の実装などが相まって、高感度化、高画質化、低ノイズ化が進んでいる。また、一部の装置では連続寝台移動を用いた撮像方法が実装されており、均一性や再現性が向上するとともに、全身の撮像時間の短縮が可能となってきている。通常の PET 装置では全身の撮像に 15～20 分を要するが、連続寝台移動を備える PET 装置は、短時間撮像でも許容可能な画質の画像を得ることが可能であり<sup>16)</sup>、全身の PET 収集を短時間で複数回行うことで、dynamic PET による全身 PET 撮像の報告も出始めている<sup>17)</sup>。

筆者が所属していた施設では、dynamic PET を用いて FDG 集積の動態を評価することにより、生理的集積と病的集積の鑑別が可能であると報告している<sup>18)</sup>。また、dynamic PET による消化管集積の形態変化が、delayed scan と比較して生理的集積と病的集積の鑑別に優れるとの報告も行っている<sup>19)</sup>。以下にこれらの内容について紹介していく。

西村らの報告では、88 名の被験者を対象に FDG 静注 60 分後より 3 分間の短時間全身撮像を 4 回繰り返し、4 相分の dynamic PET 画像を得た。また、4 相の raw data を合算し再構成することで、12 分間収集に相当する static image を作成した。肝集積よりも強い FDG 集積部位は 240 部位に見つかり、41 部位が悪性病変、45 部位が良性病変であり、残りの 154 部位が生理的集積であった。集積変化の有無を視覚的に評価し、集積の消失、集積の半分以上が形態的に変化した場合を「集積変化」とありと分類した。また、static image では局所的な集積や小区間の消化管集積を「限局性集積」と分類した。

この分類に基づき各臓器で観察された集積変化において、胃では 47%、小腸では 82% (図 2)、結腸では 52%、尿路では 95% を生理的集積が占めていた。見方を変えると、生理的集積でより頻繁に集積変化が観察され (77%)、良性腫瘍で集積変化が見られた割合は 0%、悪性腫瘍においては 5% と稀であった (図 3)。そこで、集積変化の乏しい FDG 集積を病変とした場合、感度 97%、特異度 76%、陽性適中率 70%、陰性的中率 98%、正確度 84% と良好な結果が得られた。

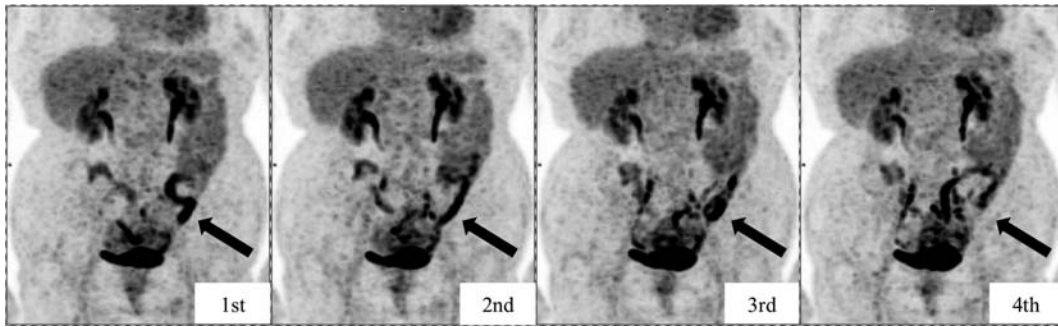


図 2

食道癌術後患者の 4 相の dynamic PET 画像. 小腸の FDG 集積に変化が認められる (矢印).

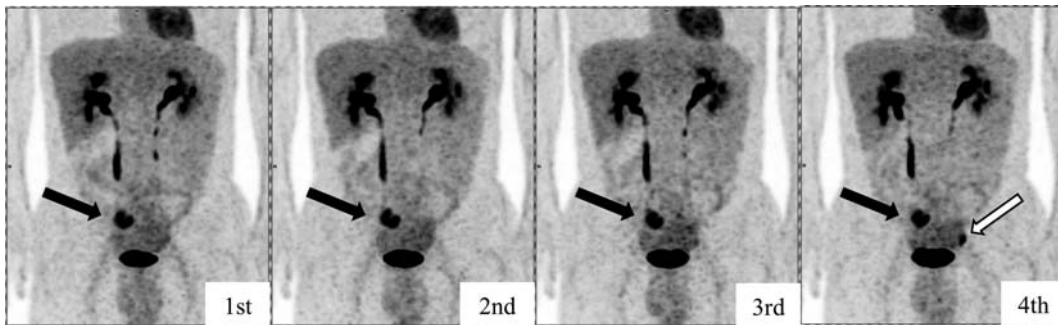


図 3

盲腸癌患者の 4 相の dynamic PET 画像. 盲腸癌の集積に変化は認められない (黒矢印). 4 相目 (4th) の左下部尿管にのみ限局性集積が認められ (白矢印), 尿管の生理的集積であることがわかる.

一方, static image では, 188 部位で限局性集積が見られたが, そのうち生理的集積であった割合は, 胃で 74%, 小腸で 62%, 結腸で 70%, 尿管で 70% を占めていた. 限局性集積を病変とした場合, 感度 96%, 特異度 31%, 陽性的中率 44%, 陰性的中率 94%, 正確度 31% であった. このように, dynamic PET は static image と比較し, 感度や陰性的中率を除いていずれも良好な結果を示した. 特に病変部においては, dynamic PET にて集積変化はいずれも乏しく, 集積変化の乏しい FDG 集積を病変とした場合, 感度 100%, 特異度 68%, 陽性適中率 39%, 陰性的中率 100%, 正確度 73% であり, 生理的集積との鑑別に有用である. このように, dynamic PET により尿路系や消化管の生理的集積と病的集積の鑑別が可能となった.

小谷らの報告では, 結腸癌もしくは腺腫を有する 60 症例を対象とし, retrospective に検討を行った. FDG 静注 60 分後より 3 分間の短時間全身撮像を 4 回繰り返し, 4 相の dynamic PET 画像を取得するとともに, 4 相の投影データを合算し再構成することで早期像を作成した. 引き続き, FDG 静注 110 分後より腹部の delayed scan を行ない, 遅延像を撮像した. 肝集積よりも強い FDG 集積部位は 334 部位で認められ, 73 部位が病変に一致する病的集積であり, 残りが生理的集積であった. これら結腸の高集積部位について dynamic PET での集積変化, 早期像と後期像での集積変化をそれぞれ評価し, 生理的集積と病的集積における優劣について検討を行った. まず, 病的集積に関しては, dynamic PET では 73 部位中 69 部位 (95%) で, 早期像-遅延像では 73 部位中 72 部位 (99%) で集積変化が認められなかった (図 4). このように病的集積は dynamic PET, 早期像-遅延像のいずれにおいても集積変化が乏しいことが示され, 両者に大きな差異は認められなかった. 一方, 261 部位の生理的集積部位において集積変化が見られた割合は, dynamic PET で 159 部位 (61%), 早期像-後期像では 66 部位 (25%) であり, dynamic PET で生理的集積の集積変化が観察されやすかった (図 4). このように, delayed scan と比較して, dynamic PET の方が生理的集積と病的集積の鑑別に有用であることが明らかであり,

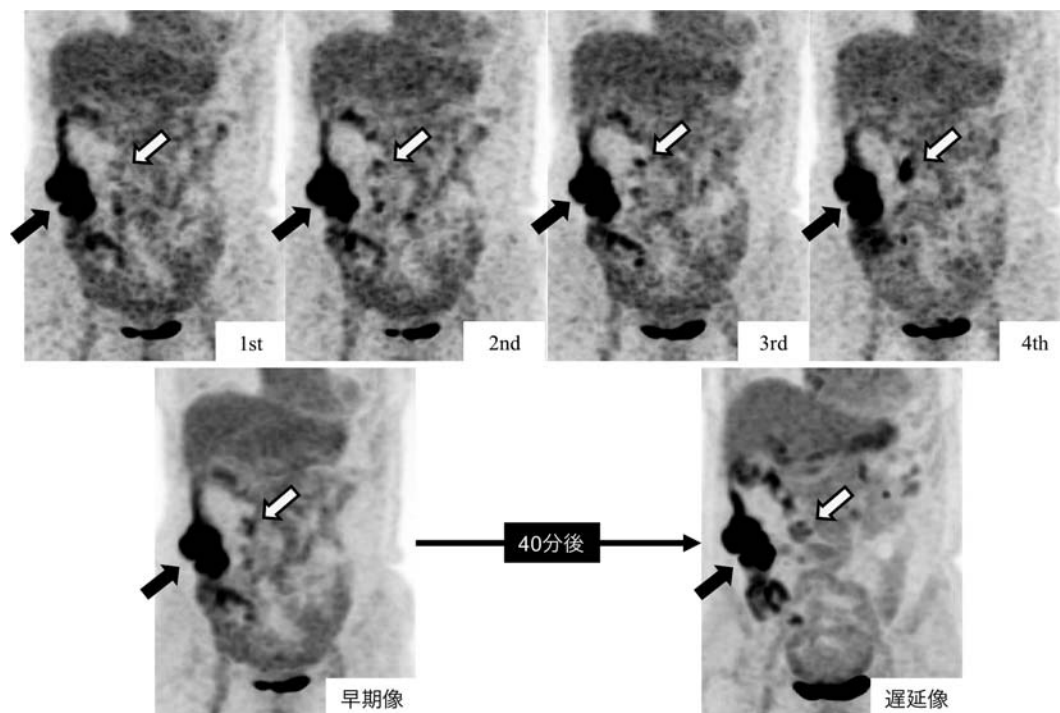


図 4

上行結腸癌患者の4相の dynamic PET 画像，ならびに早期像と後期像。上行結腸に病的集積が認められ（黒矢印），横行結腸中央部には生理的集積が認められる（白矢印）。上行結腸の病的集積は dynamic PET および早期像－後期像にて集積変化を認めない。一方，横行結腸の生理的集積は，dynamic PET 画像では集積変化が認められるが，早期像－後期像にて集積変化は認められない。

患者負担や検査スループットの点からも dynamic PET の有用性が期待される結果となった。

## 6. 今後の展望

近年になり既存の光電子増倍管の代わりに半導体検出器を備えた PET 装置が開発され，感度・分解能やノイズがさらに改善し，撮像時間の一層の短縮や画質向上が実現している<sup>20)</sup>。これら最新の PET 装置を用いて，FDG 静注直後より全身の撮像を繰り返し行い，得られた Time Activity Curve を Patlak-Plot 法などで解析することで，SUV 以外の指標を算出する試みが行われている<sup>17)</sup>。また，PET 装置と MR 装置を組み合わせた PET/MR 複合機も普及し始めており，CT を凌駕する組織コントラストにより診断能力が向上するほか，被曝が少なく，若年者や検査回数の多い患者にとってもメリットが大きい。さらに，diffusion tensor imaging や fiber tracking, MR functional imaging, MR elastography, MR spectroscopy など MRI でしか得られない機能画像と組み合わせることで，より病態に迫った診断が可能になる<sup>21)</sup>。技術の進歩に伴って今後も新しいアプリケーションが出てくるものと思われ，積極的に新しい技術に取り組み，日常臨床へ還元することが肝要である。

## 7. おわりに

FDG-PET 検査は，今やがん診療に欠かすことのできない検査手法となっているが，今後は非腫瘍性病変を始めとして応用範囲は広がっていくものと考えられる。また，アミロイド PET, PSMA-PET など新たな放射線医薬品の実用化に伴い，PET 検査が活用される場面はますます広がっていくものと期待される。

近年では、診断と治療の融合を意味する“Theranostics”の進展に伴い、神経内分泌腫瘍に対する核医学治療薬の<sup>177</sup>Lu-DOTATATEが認可されるなど、本邦においても peptide receptor radiotherapy (PRRT) の普及が進んでいる。今後、これらに関連する PET 検査の導入が進んでいくことが予想され、PET 検査体制のさらなる拡充が求められる可能性がある。

最後に、貴重な画像を提供して下さった京都府立医科大学 放射線医学教室の玉木長良先生、西村元喜先生、小谷知也先生にこの場をお借りして深謝いたします。

本論文に関連し、開示すべき COI はありません。

## 参 考 文 献

- 1) Rankowitz S, Robertson J, Higinbotham W, et al. Positron scanner for locating brain tumors. IRE Int Conv Rec. 1962 ; 10 : 49-56.
- 2) Phelps M, Hoffman E, Mullani N, et al. Design considerations for a positron emission transaxial tomograph (PETT III). IEEE Trans Nucl Sci. 1976 ; 23(1) : 516-22.
- 3) Hoffmann EJ, Phelps ME, Mullani NA, Higgins CS, et al. Design and performance characteristics of a whole body positron transaxial tomograph. J Nucl Med. 1976 ; 17(6) : 493-502.
- 4) Williams CW, Crabtree MC, Burgiss SG. Design and Performance Characteristics of a Positron Emission Computed Axial Tomograph--ECAT-II. IEEE Trans Nucl Sci. 1979 ; 26(1) : 619-27.
- 5) Cho Z, Farukhi M. New bismuth germanate scintillation crystal-a potential detector for the positron camera applications. J Nucl Med. 1977 ; 18(8) : 840-4.
- 6) T-Poggosian M. M., Mullani NA, Hood J, et al. A Multislice Positron Emission Computed Tomograph (PETT IV) Yielding Transverse and Longitudinal Images. Radiology. 1978 ; 12(2) : 477-84.
- 7) Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. J Nucl Med. 2000 ; 41(8) : 1369-79.
- 8) Ido T, Wan C, Casella V, et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18 F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14 C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. J Label Comp Radiopharm. 1978 ; 14 : 175-83.
- 9) Som P, Atkins H, Bandoypadhyay D, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18) : non-toxic tracer for rapid tumor detection. J Nucl Med. 1980 ; 21(7) : 670-5.
- 10) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会, 全国核医学診療実態調査専門委員会. 第8回全国核医学診療実態調査報告書. Radioisotopes. 2018 ; 67(7) : 339-87.
- 11) Klunk WE, Henry E, Agneta N, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol. 2004 ; 55(3) : 306-19.
- 12) Hofmann M, Maecke H, Börner R, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (<sup>68</sup>Ga-DOTATOC) : preliminary data. Eur J Nucl Med. 2001 ; 28(12) : 1751-7.
- 13) Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, et al. <sup>68</sup>Ga-Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer : comparison with <sup>18</sup>F-FECH. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 ; 39(6) : 1085-6.
- 14) Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging : Physiologic and benign variants. Radiographics. 1999 ; 19(1) : 61-77.
- 15) Hustinx R, Smith RJ, Benard F, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography : a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. Eur J Nucl Med. 1999 ; 26(10) : 1345-8.
- 16) Osborne DR, Acuff S, Cruise S, et al. Quantitative and qualitative comparison of continuous bed motion and traditional step and shoot PET/CT. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2015 ; 5(1) : 56-64.
- 17) Rahmim A, Lodge MA, Karakatsanis NA, et al. Dynamic whole-body PET imaging : principles, potentials and applications. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 ; 46(2) : 501-18.
- 18) Nishimura M, Tamaki N, Matsushima S, et al. Dynamic whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET for differentiating abnormal lesions from physiological uptake. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 ; 47(10) : 2293-300.
- 19) Kotani T, Nishimura M, Tamaki N, et al. Comparison between dynamic whole—body FDG—PET and early—delayed

- imaging for the assessment of motion in focal uptake in colorectal area. *Ann Nucl Med.* 2021 ; Epub Ahead of Print.
- 20) van Sluis J, Boellaard R, Somasundaram A, et al. Image quality and semiquantitative measurements on the biograph vision PET/CT system : Initial experiences and comparison with the biograph MCT. *J Nucl Med.* 2020 ; 61(1) : 129-35.
- 21) Torigian DA, Zaidi H, Kwee TC, et al. PET/MR imaging : Technical aspects and potential clinical applications. *Radiology.* 2013 ; 267(1) : 26-44.

## Current status of FDG-PET imaging and the future position of dynamic PET

Department of Diagnostic Radiology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital  
Shigenori Matsushima

### **Abstract**

Since it was approved as an examination covered by national health insurance in 2002, FDG-PET imaging has become an indispensable tool in clinical oncology. Meanwhile, false positives and false negatives are a problem in FDG-PET imaging, because FDG accumulates in normal tissue and inflammatory lesions as well as malignant lesions. Until now, we have tried to differentiate physiological uptake from pathological uptake by observing the changes of uptake in an additional delayed scan, but this has not been widely used due to increased patient burden and decreased examination throughput. Recent improvements in the performance of PET systems have made it possible to perform whole-body PET imaging within a short time, and it has become possible whole-body dynamic PET within an acceptable time. It is reported that dynamic PET is useful for differentiating physiological uptake from pathological uptake and is superior in comparison to a delayed scan.

**Key words** : FDG-PET, dynamic PET, physiological uptake, pathological uptake