

腫瘍診断のピットフォール

—SPECT その他—

富山県立中央病院 放射線科
隅 屋 寿

はじめに

腫瘍診断の定量解析におけるピットフォールについて PET 以外の核医学検査について述べる。腫瘍を対象にする場合、定量解析は脳・心臓領域ほど頻繁には行われていないが、その理由や定量解析以外の腫瘍診断におけるピットフォールについても言及する。

1. 腫瘍診断における事情

核医学検査において脳・心臓疾患を対象にする場合は原則正常組織の血流を評価するのが目的であるが、腫瘍を対象にする場合の目的は腫瘍の存在・範囲・質的診断である（図1）。形態画像で腫瘍の存在が確認された後に検査が施行されるため、集積の有無は通常明白である。むしろ、その後の解釈に診断の重点がおかれるため定量解析の必要性は比較的低い。しばしば期待される良悪の鑑別については、腫瘍シンチグラフィ上強く集積する良性病変や集積が弱い悪性腫瘍などの例外的な病変の知識がむしろ重要である（図2）。また、形態画像評価と併せて評価する必要性から形態画像診断に関する知識も必要である。

腫瘍診断における事情

- ・ 脳・心筋検査
血流検査（正常組織の）
微小な変化をみる
→SPECT撮像・定量の必要性
- ・ 腫瘍検査
腫瘍の存在・範囲・質的診断
集積の有無は通常明白
その後の解釈に診断の重点
→SPECT撮像・定量の必要性少

図1 腫瘍診断における事情

骨腫瘍診断のプロセス

表2 ²⁰¹Tl, MIBIの集積が陽性や陰性になりやすい病変

強く集積する良性病変	集積が弱いか無集積の悪性腫瘍
骨巨細胞腫	軟骨肉腫（低分化型や間葉性を除く）
軟骨芽細胞腫	高分化型脂肪肉腫
Langerhans細胞組織球症の一部	脊索腫の一部
色素性絨毛結節性滑膜炎	悪性末梢神経鞘腫の一部
骨髄炎や結核病巣の一部	Ewing肉腫の一部*

表3 骨シンチグラフィ製剤の骨病変への集積強度

病変	骨シンチグラフィ	骨シンチグラフィ
良性	+++	+++
悪性	++	++
骨髄質形成（中分化性肉腫）	++	++
軟骨肉腫	++	++
軟骨肉腫	++	++
骨肉腫	++	++
Langerhans細胞組織球症	+++（一部）*	+++（一部）*
色素性絨毛結節性滑膜炎	+++（一部）*	+++（一部）*
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++	+++
骨髄炎	+++	+++
結核病巣	+++	+++
骨腫瘍	+++	+++
骨肉腫	+++	+++
軟骨肉腫	+++	+++
骨髄質形成	+++</	

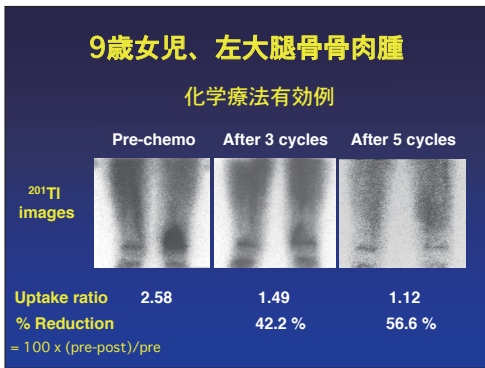


図3 定量解析による治療効果判定
治療前に認めた異常集積は化学療法3サイクル後にまだ集積を認めているが、定量解析では%Reductionが42.2%と高値であり、有効と予測可能である。5サイクル後に集積はさらに低下し、手術標本で病理学的に有効と判定された。

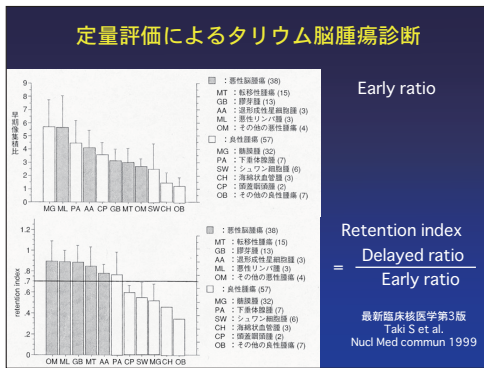


図4 Retention index による脳腫瘍評価 (文献3)
上段の早期像での集積比のみでは悪性・良性の鑑別は困難であるが、Retention indexにより下垂体腫瘍以外はある程度鑑別可能である。

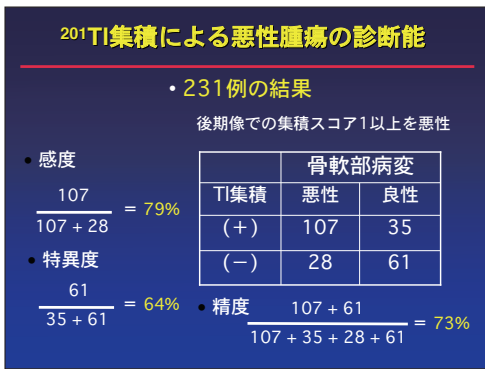


図5 ²⁰¹Tl 集積による悪性腫瘍の診断能

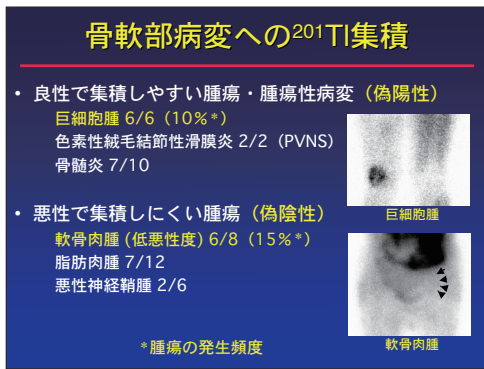


図6 骨軟部腫瘍における²⁰¹Tl 集積偽陽性、偽陰性例
巨細胞腫や軟骨肉腫が稀な腫瘍ではないことに注目してほしい。

では、定量評価がまったく不要かといえばそうではなく、視覚的評価で迷った場合に定量値を参考にするには意義があり、特に治療効果判定時の治療前後の評価に有用である (図3)。また、腫瘍の種類によっては後期像のデータを加え後述する Retention index により診断能が向上する場合もある²⁾ (図4)。さらに、多数例から各腫瘍の傾向を検討するような研究に定量評価は不可欠である。

2. 検査適応についてのピットフォール

テキストには良悪の鑑別が強調されている。良悪の鑑別に関しての有用性を述べ



図7 ²⁰¹Tlによる骨軟部腫瘍診断についての文献
対象が比較的小数の場合は成績のよい報告がある。

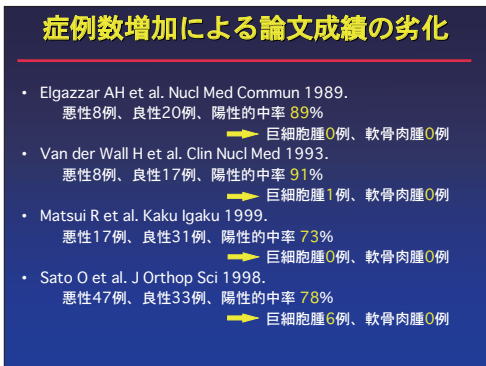


図8 成績がよい理由
偽陽性、偽陰性となる巨細胞腫や軟骨肉腫が含まれなければよい成績であるが、症例数増加により含まれだすと成績が悪くなる。

た報告は多数あるが、症例数が増加するに従い精度は低下しせいぜい70%代である(図5)。これは偽陽性や偽陰性例が少なからず含まれるためである(図6)。同様に偽陽性例が多くなると陽性的中率も低くなってしまふ(図7, 図8)。腫瘍シンチグラフィで陽性所見(集積あり)のため悪性腫瘍を疑い切除したら良性病変であったという報告は数知れない。通常良悪の鑑別には生検が施行され画像診断のみで治療を開始する事は稀であるが、70%代の精度では信頼度が低すぎる。

これに対し、悪性腫瘍のみを対象にすれば細胞密度や悪性度・増殖能とはよく相関する⁴⁾。つまり、腫瘍に対する核医学検査の主目的は良悪の鑑別ではなく、すでに悪性と診断された腫瘍の精査である。精査とは具体的には転移を含めた進展範囲や悪性度であり、状況によっては治療効果判定や再発の検出も含まれる。また、症例によっては原発巣の発見や予期されなかった多発病変の検出もある¹⁾。ただし、悪性と病理診断がついてから検査予定を組むのは非現実的であり、他検査結果を含め臨床的に悪性腫瘍の可能性が高い症例が適応になると考えてよいだろう。この点において、2010年4月から良悪の鑑別がFDG-PET検査の保険適用からはずれ、原則悪性腫瘍と診断された症例に限られるようになったのはある意味妥当なことである。

3. 定量法のピットフォール

関心領域を病変部と正常部に設定し、その比(uptake ratio)で評価するのが一般的である。骨軟部腫瘍など腫瘍が大きい場合は平面像で評価可能であるが、脳腫瘍など腫瘍が小さい場合はSPECT像で設定する。正常部の関心領域は通常対側に対称性に設定するが、対側部に組織がなかったり、筋肉負荷により集積が増加してい

定量指標の問題点

- 正常部の関心領域は？
対側に対称性
同側
正常と思われる部位



図9 正常部の関心領域設定について

右端の例では対側の筋肉への集積が増加しており、同側の正常と思われる部位に設定する。

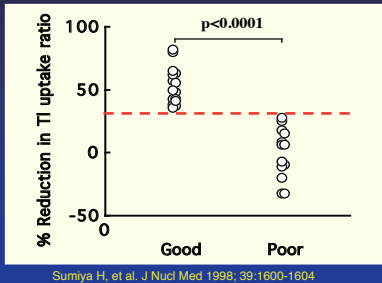
タリウム腫瘍診断の定量指標

- 良悪の鑑別
Early ratio (ER):早期像の腫瘍/正常部 (BKG)
Delayed ratio (DR):後期像の腫瘍/正常部 (BKG)
Retention index (RI):DR/ER
 $(DR-ER)/ER = DR/ER - 1$
 $(ER-DR)/ER = 1 - DR/ER$
- 治療効果判定
 $\%Reduction = 100 \times (\text{pre-post})/\text{pre}$
pre:治療前のuptake ratio
post:治療後のuptake ratio

図10 腫瘍診断の定量指標

Retention index には後期像比と早期像比との単なる比や早期像比と後期像比の差を早期像比で除して算出する場合があります、さらに報告によっては符号が逆になる場合もある。治療効果判定には治療前後の uptake ratio から集積の減り具合を示す %Reduction を算出し評価する。%Reduction が高値になるほど治療効果が高いと考えられる。

% Reduction in ²⁰¹Tl Uptake Ratio after 3 Cycles of Chemotherapy

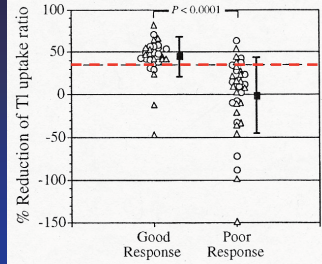


Sumiya H, et al. J Nucl Med 1998; 39:1600-1604

図11 術前化学療法の良好・不良群における %Reduction (文献5)

%reduction の閾値を 30% に設定する事で骨軟部腫瘍における化学療法途中 (3 サイクル後) での良好・不良の予測が可能である。

% Reduction in ²⁰¹Tl Uptake Ratio after 3 Cycles of Chemotherapy



Taki J, et al. J Orthop Res 2008; 26:411-418

図12 術前化学療法の良好・不良群における %Reduction (文献6)

症例数が増えることにより良好群・不良群の重なりが出てくるが、やはり閾値 30% 代で治療効果予測がおおむね可能である。

る場合は同側の正常と思われる部位に設定せざるを得ない場合もある (図9)。また、異常集積が不均一の場合は高集積部に関心領域を追加設定する場合もある。通常関心領域内の平均カウントで評価するが、最大値で評価する方法もあり、この場合正常部の関心領域の形は対称性でなくてもよいが大きめに設定する。

早期像、後期像を撮像した場合 Retention index という指標を算出する場合があ

るが、報告により計算法が違うので注意する必要がある（図 10）。治療効果判定には %Reduction という指標が用いられる（図 10）。

4. 検査結果評価におけるピットフォール

検査結果の解釈について論文の結果を応用する場合に注意する点を述べる。

骨軟部腫瘍の術前化学療法効果判定について論文では %Reduction の閾値を 30% 程度に設定するのが良好・不良の判定に最適となっている（図 11, 図 12）。しかし、この閾値が腫瘍の種類や検査時期の違う他の施設で最適とは限らない。集積がほぼ完全に消失した、あるいは全く変化がない場合は問題ないが、定量値が微妙な値のときは当該施設である程度データを蓄積するまで定量解析による効果判定は慎重にすべきであろう¹⁵⁾。

論文の成績がいかに優秀であっても対象群に注意が必要である。「脳腫瘍 52 例の検討で悪性リンパ腫 11 例中 10 例が後期像での IMP 集積が陽性であったのに対し、他の脳腫瘍 41 例ではすべて陰性であった。」という論文がある⁷⁾。偽陽性例がなく、特異度 100% という優れた成績であるが、この結果を応用して「IMP 集積が陽性であるからこの脳病変は悪性リンパ腫である」と診断してはいけない。なぜなら、これは脳腫瘍のみを対象にした報告だからである。IMP は炎症病変などにも集積するので集積があるからといって悪性リンパ腫とは断言できない。その病変が必ず腫瘍であるという保証があればよいが、検査時点では通常不明である。この場合は対象に非腫瘍性病変を含めた文献も調べる必要がある。

このように論文結果を利用する場合は問題となっている症例に当てはまるかどうかの吟味が必要になってくる。

おわりに

以上、腫瘍診断のピットフォールについて述べた。説明不足の点があるかもしれないが、必要に応じ参考文献¹⁾を参照していただきたい。

参考文献

- 1) 隅屋 寿, 滝 淳一, 絹谷清剛. 骨腫瘍診断における核医学検査の役割. 画像診断 **27**: 947-957, 2007.
- 2) Taki S, Kakuda K, Kakuma K, et al. ²⁰¹Tl SPET in the differential diagnosis of brain tumours. Nucl Med Commun **20**: 637-645. 1999.
- 3) 利波紀久. 201Tl シンチグラフィ. 利波紀久他編. 最新臨床核医学. 改訂第 3 版. 金原出版: 527-538, 1999.
- 4) 大西 洋, 小泉 潔, 内山 暁, 他. ²⁰¹Tl SPECT による脳腫瘍の悪性度・活性度の評価

—病理組織, 臨床経過, CTにおける造影度との関係—. 日本医放会誌 **54**: 1388-1398, 1994

- 5) Sumiya H, Taki J, Tsuchiya H, et al. Midcourse thallium-201 scintigraphy to predict tumor response in bone and soft-tissue tumors. *J Nucl Med* **39**: 1600-1604, 1998
- 6) Taki J, Higuchi T, Sumiya H, et al. Prediction of final tumor response to preoperative chemotherapy by Tc-99m MIBI imaging at the middle of chemotherapy in malignant bone and soft tissue tumors: comparison with Tl-201 imaging. *J Orthop Res* **26**: 411-418, 2008.
- 7) Yoshikai T, Fukahori T, Ishimaru J, et al. ¹²³I-IMP SPET in the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Eur J Nucl Med* **28**: 25-32, 2001.