

論文の内容の要旨

論文題目 胃癌リンパ節転移における ^{18}F -FDG の集積性に関する

基礎的検討

奥村康弘

【背景】

胃癌において、リンパ節転移は重要な予後因子であることが知られている。リンパ節転移の状況を術前もしくは術中に知ることは予後の予測、手術時のリンパ節郭清の範囲決定において非常に重要である。現在胃癌術前に造影 CT が行われリンパ節転移診断がなされているが、造影 CT のリンパ節転移診断の感度は 80%、特異度は 77.8%程度とされている。造影 CT では主にリンパ節の大きさに基づいて転移診断を行うが、胃癌の転移診断においてリンパ節の大きさは有用ではないとする報告もあり、大きさによる転移診断の限界が示唆されている。CT に比べ ^{18}F -FDG PET は大きさではなく転移組織の代謝を見る検査であり、胃癌のリンパ節転移診断においては感度は低いものの特異度は高いとされている。感度が低い原因として、胃炎による炎症性の ^{18}F -FDG 集積や解像度の悪さによる partial volume effect などが原因と考えられている。今回、胃癌において ^{18}F -FDG の集積とリンパ節転移を 1 対 1 対応で調べることにより、 ^{18}F -FDG の真の診断能を検討した。また、 ^{18}F -FDG の集積に影響を与える因子として GLUT-1 (Glucose transporter-1) の発現の程度あるいは各リンパ節の転移巣と ^{18}F -FDG の集積の関係を検討した。

【方法】

2012 年 7 月から 2013 年 9 月まで東京大学医学部附属病院胃食道外科で根治切除を行った胃

癌患者 25 例を対象とした。対象基準は、①術前の生検で腺癌が確認されている、②術前検査で進行胃癌と診断されている、③根治的もしくは姑息的胃切除が適応となる、④年齢 85 歳以下、⑤腎機能が正常範囲である、⑥ECOG-PS (European clinical oncology group performance status) が 1 以下、とした。除外基準は、①糖尿病の既往がある、②重篤な併存疾患がある、③悪性腫瘍の既往もしくは併存がある、とした。対象患者には胃切除当日の午前 10 時に ^{18}F -FDG を注射し PET/CT を撮影した。その後 13 時に手術室に入室し胃切除を行い、検体摘出後速やかに標本整理を行い各リンパ節の線量、長径・短径を測定した。線量測定には CAPRAC-t ウェルカウンター (Capintec, Inc, Pittsburgh, PA) を用いた。リンパ節転移診断においてはリンパ節を 2mm 間隔でスライスし、HE 染色で転移診断を行った。各リンパ節転移の線量集積は下の式により mSUV (modified standard uptake value) により評価した。

$$\text{Modified SUV} = 5.8 \times (\text{各リンパ節のカウント数(cps)} / \text{各リンパ節の重さ(g)}) / (\text{患者に投与された } ^{18}\text{F-FDG (Bq)} / \text{患者の体重(g)})$$

各リンパ節の線量集積と GLUT-1、リンパ節転移の大きさとの関係を見るにあたり、GLUT-1 では今回検討した 25 例のうち最初の 18 例を対象とし、各症例少なくとも 1 個リンパ節を選ぶようにした。免疫染色で染色の不具合があったものは除外し最終的に 95 個のリンパ節 (うち転移があったものは 34 個) について検討した。リンパ節転移の大きさでは今回検討した 25 例のうち最初の 9 例の中から、転移のあった症例 6 例を対象とし、各症例少なくとも 1 個以上を選び 47 個のリンパ節について検討した。47 個の転移リンパ節をランダムに選び検討した。GLUT-1 においては、1 次抗体はマウスモノクローナル抗 GLUT-1 抗体 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) を使用、転移巣の大きさにおいてはマウスモノクローナル抗 CK AE1/3 抗体 (Agilent Technologies, CA) を用いた免疫染色を行った。

【結果】

25 症例で 1126 個のリンパ節について検討した。転移リンパ節は 121 個であった。転移リン

パ節は有意に mSUV が高値であり (4.00 vs 2.01, $P<0.0001$)、同時に有意に大きく腫大していた (6 mm vs 5 mm, $P=0.0004$)。ROC 曲線を描くと、AUC (Area under the curve) は mSUV で 0.71、リンパ節短径で 0.60 であった。(図 1)

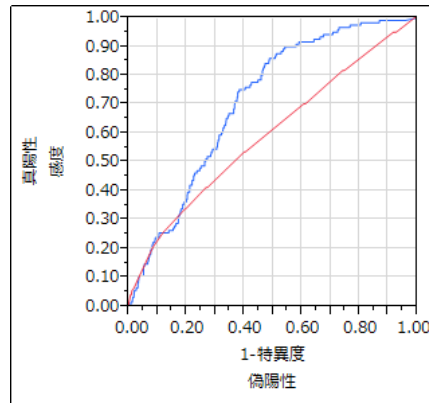


図 1 リンパ節転移に対する mSUV (青線) とリンパ節短径 (赤線) の ROC 曲線

転移巣の割合と mSUV の間には図 2 に示すように有意な相関関係がみられた。(相関係数 $R=0.35$, $P=0.0172$)

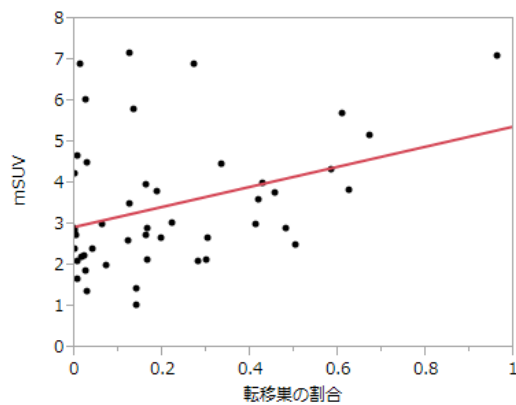


図 2 転移リンパ節における転移巣の割合と mSUV の関係

GLUT-1 発現部分の割合と mSUV には図 3 に示すように相関関係がみられなかった ($R=0.03$, $P=0.78$)。

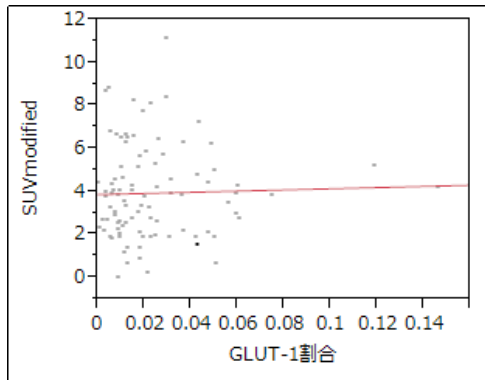


図3 リンパ節における GLUT-1 陽性部分の割合と mSUV の関係

【考察】

胃癌のリンパ節転移と ^{18}F -FDG の集積を 1 対 1 対応で検討した報告は過去にはない。今回の検討では、ROC 曲線の AUC を比較すると mSUV の方がリンパ節短径よりも AUC が大きく、よりよい指標となることが示唆された。胃癌の特に未分化型では散在性に転移していくことが知られているため、サイズの小さなリンパ節でも転移がみられることが理由の一つと考えられる。リンパ節転移巣の割合が mSUV と相関関係にあったのに対し、GLUT-1 陽性部分の割合が mSUV と相関関係になかったのは、リンパ濾胞など非腫瘍部にも GLUT-1 が発現しているためこれによる ^{18}F -FDG の集積が偽陽性の原因となっていることが考えられた。

【結論】

胃癌のリンパ節転移診断において、 ^{18}F -FDG の集積は大きさによる転移診断よりも有用と考えられた。転移リンパ節において、転移巣の大きさの割合と ^{18}F -FDG の集積には相関関係がみられた。