

●原 著

抗酸菌性肉芽腫症例における FDG-PET による SUVmax の検討

村上 修司^a 齊藤 春洋^a 杉浦真貴子^a 近藤 哲郎^a 尾下 文浩^a
 伊藤 宏之^a 中山 治彦^a 横瀬 智之^b 亀田 陽一^b 山田 耕三^a

要旨：神奈川県立がんセンターにおいて2006年4月～2012年9月に、外科的に切除され抗酸菌性肉芽腫と診断された14症例について、術前の胸部CT画像所見およびFDG-PETによるSUVmaxの検討を行った。原因菌は14症例中8例(57.1%)で核酸増幅法検査(PCR)により同定され、*Mycobacterium tuberculosis*が1例、*Mycobacterium avium*が7例であった。SUVmaxの平均値は、2.93(0～6.23)であり、9例(64.3%)がPET陽性(SUVmax 2.5以上)であった。腫瘍径の検討では、2cm未満でPET陽性が2例(33.3%)、2cm以上ではPET陽性が7例(87.5%)で2cm以上での陽性率が高い傾向にある(p=0.091)。また、経過を追うことのできた症例のうち、PET陽性の3例の腫瘍倍加時間は200日未満であった。抗酸菌性肉芽腫はしばしばSUVmax陽性を示し、経過観察においても肺癌と同等の腫瘍倍加時間が認められる症例があることに留意する必要がある。

キーワード：抗酸菌性肉芽腫, FDG-PET, SUVmax

Mycobacterial granuloma, FDG-PET, SUVmax

緒 言

孤立性結節性病変の診断において肉芽腫性病変は肺癌との鑑別が重要な疾患であるが、術前に組織学的診断が得られることは少なく、しばしば確定診断目的で外科切除が施行される。日本においては、肉芽腫性病変の多くは結核もしくは非結核性抗酸菌由来であり、活動性の抗酸菌性病変を鑑別することは重要と考えられる。

2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-positron emission tomography (PET) 検査は、CTのみでは良悪性の鑑別が困難であった肺病変の評価方法として有用である。肺結節性病変における良悪性鑑別におけるFDG-PETの精度、感度87%、特異度82.6%と報告されている¹⁾。SUVmaxが2.5を超えた場合に悪性腫瘍の可能性が高いとされているが²⁾、FDGの集積は癌特異的なものではなく、炎症性疾患や抗酸菌、サルコイドーシスなどの肉芽腫性病変においても、しばしば集積を認めることが報告されている。

今回我々は、外科的に切除され抗酸菌性肉芽腫と診断された病変について、術前のFDG-PET検査によるstandardized uptake valueの最大値(SUVmax)とCT画像所見および腫瘍倍加時間を検討した。

対象と方法

2006年4月～2012年9月の間に、神奈川県立がんセンターにおいて外科的に切除され、病理学的に類上皮細胞肉芽腫と診断された症例のうち、迅速切除組織による抗酸菌塗抹(蛍光染色, Ziehl-Neelsen染色), 永久組織標本の免疫染色(Ziehl-Neelsen染色), 核酸増幅法(PCR法), もしくは培養検査により抗酸菌が確認できた14症例を対象とした。全例について、術前にCTおよびFDG-PETによる腫瘍病変に対する評価が行われている。CTにより2回以上の経過が判明した症例については、腫瘍倍加速度を計算した。

CTは東芝製Aquilion CT scannerにより撮影し、再構成されたthin-section CT (TS-CT) 画像から空洞、石灰化および周囲の散布性病変の有無を評価した。TS-CTの撮影条件は、スライス厚1mm, スライス間隔1mm, 肺野条件はwindow幅1,600HU, windowレベル-550HUで、縦隔条件はwindow幅400HU, windowレベル30HUとした。

一方、FDG-PET検査は、10例においてはSIEMENS社製Biograph 16 HI-REZ PET/CT scanner, 4例は島

連絡先：村上 修司

〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾2-3-2

^a 神奈川県立がんセンター呼吸器科

^b 同 病理診断科

(E-mail: murakamis@kcch.jp)

(Received 12 Feb 2013/Accepted 22 Oct 2013)

表1 患者背景

	例数 (%) (N=14)
年齢 (歳) [中央値 (幅)]	67 (39~76)
性別 (男性/女性)	6/8
既往疾患	
糖尿病	1 (7.1%)
肺結核	2 (14.3%)
悪性腫瘍	4 (28.6%)
発症部位	
右上葉	4 (28.6%)
右中葉	2 (14.3%)
右下葉	3 (21.4%)
左上葉	2 (14.3%)
左下葉	3 (21.4%)
病変	
長径 (mm) [中央値 (幅)]	23 (11~44)
単発/多発病変	12/2
術前診断	
原発性肺癌	9 (64.3%)
転移性肺腫瘍	1 (7.1%)
炎症性肉芽腫	4 (28.6%)

津社製 Eminence-G の機種で施行された。FDG 集積の判断には、FDG 静注後 60 分後の SUVmax を使用し、SUVmax が 2.5 以上を PET 陽性とした。

統計的解析として、2 群間の比較には Fisher's exact test を用い、SUVmax および腫瘍倍加時間の相関について Pearson の積率相関係数を用いて検討した。有意水準は 5% 未満とした。

結 果

全 14 例の患者背景を表 1 に、検出菌、画像所見、経過観察期間、腫瘍倍加時間を表 2 に示した。性別は男性 6 例、女性 8 例、年齢中央値は 67 歳 (39~76 歳) であった。既往疾患は、結核 2 例、糖尿病 1 例、悪性腫瘍 4 例 (肺癌、乳癌、大腸癌、悪性リンパ腫) であり、うち 2 例 (乳癌、悪性リンパ腫) は化学療法後であった。6 例は CT で 1ヶ月以上の経過観察がなされていた。術前診断は、原発性肺癌疑い 9 例、転移性肺腫瘍疑い 1 例、炎症性肉芽腫疑い 4 例であった。術前に 9 例で気管支鏡検査が行われたが、組織学および細菌学的な所見は得られなかった。切除病変部位は、右上葉 4 例、右中葉 2 例、右下葉 3 例、左上葉 2 例、左下葉 3 例であり、2 例は多発の病変を認めた。病変サイズは、23 mm (11~44 mm) であり、30 mm を超える病変は 2 例のみであった。CT 画像では 1 例が空洞 (図 1a, b)、2 例が病巣内に石灰化、2 例が散在性陰影の所見を認めた (図 1c, d)。

抗酸菌診断法と特定された原因菌を、表 3 に示した。迅速切除組織の抗酸菌塗抹陽性は 10 例 (71.4%)、永久

組織標本の Ziehl-Neelsen 染色陽性は 7 例 (53.8%, 7/13 例) であった。8 例 (57.1%) で PCR により抗酸菌の菌種が同定され、*Mycobacterium tuberculosis* (MTB) 1 例、*Mycobacterium avium* (MAC) 7 例であった。培養陽性であったのは 5 例で、MTB 1 例と MAC 4 例であった。結核の既往のある 2 例は、いずれも MAC による肉芽腫であった。

術前 FDG-PET 検査測定時の血糖は 92 mg/dl (77~110 mg/dl) であった。SUVmax は、 2.93 ± 1.80 (0~6.23) であり、SUVmax 2.5 以上は 9 例 (64.3%) で認められた。MAC が同定された病変の SUVmax は 3.61 ± 1.63 (1.21~6.23) であり、MTB 症例の SUVmax は 1.5 であった (表 4)。サイズ別では、2 cm 未満の 6 例の SUVmax は 1.63 ± 1.38 (0~3.78)、SUVmax 2.5 以上は 2 例 (33.3%) で認められ、2 cm 以上の 8 例の SUVmax は 3.92 ± 1.26 (1.5~6.23)、SUVmax 2.5 以上は 7 例 (87.5%) で認められた。2 cm 以上の症例の PET 陽性率は、2 cm 未満と比較して高値である傾向にあった ($p=0.091$)。

CT により 2 回以上の経過が判明した症例 6 例のうち、1 例は経過中の腫瘍径に変化を認めなかった (図 2)。腫瘍径に変化を認めた 5 例の腫瘍倍加時間は 205 ± 126 日 (60~424) 日で、SUVmax と腫瘍倍加時間には逆相関関係の傾向が認められた ($r=-0.817$, $p=0.091$) (図 3)。SUVmax が陽性の 3 例の腫瘍倍加時間はいずれも 200 日未満であった。

考 察

近年の胸部 CT の普及に伴い、肺結節の発見が増加している。肺結節を呈する疾患は、悪性腫瘍をはじめ良性腫瘍、炎症、感染症、血管異常などさまざまな疾患が含まれるが、肉芽腫の頻度が比較的高いことが報告されている。欧米では肺結節の 40% 以上が肉芽腫であるとされ、肉芽腫の原因菌に関して、これまで結核菌が最も高頻度であるとされてきた^{3)~5)}。しかし実際には、病理学的に乾酪性壊死を有する肉芽腫が結核腫と診断され、結核腫と非結核性抗酸菌肉芽腫の区別が厳密になされていない報告が多い。1981 年に Gribetz らは、孤立性結節影を呈し切除標本より抗酸菌が証明された 20 例のうち、12 例 (60%) が MAC による肉芽腫であったことを報告しており⁶⁾、非結核性抗酸菌の頻度のほうが結核腫よりも高い可能性を指摘している。

日本においては、結核腫と非結核性抗酸菌肉芽腫の頻度を示した報告はなく、抗酸菌性肉芽腫における結核腫と非結核性抗酸菌肉芽腫の割合は不明である。今回神奈川県立がんセンターで、外科的に切除され抗酸菌性肉芽腫が証明された 14 例中 7 例が MAC による肉芽腫であったことから、我が国においても非結核性抗酸菌性肉芽

表 2 抗酸菌が確認された 14 症例の分離菌，画像所見，CT 経過の一覧

症例	原因菌	長径 (mm)	SUVmax	石灰化	空洞	散布性	CT 経過期間(月)	腫瘍倍加時間(日)
1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	30	1.50	-	+	-	0	-
2	<i>Mycobacterium</i>	24	4.59	-	-	-	33	179
3	<i>Mycobacterium</i>	14	0.00	-	-	-	210	不変
4	<i>Mycobacterium avium</i>	20	6.23	-	-	+	0	-
5	<i>Mycobacterium avium</i>	26	4.11	-	-	-	0	-
6	<i>Mycobacterium avium</i>	14	1.21	-	-	-	461	241
7	<i>Mycobacterium avium</i>	44	4.30	+	-	-	0	-
8	<i>Mycobacterium avium</i>	30	4.00	-	-	-	0	-
9	<i>Mycobacterium</i>	11	2.66	-	-	-	161	新病変
10	<i>Mycobacterium</i>	25	3.29	-	-	-	44	122
11	<i>Mycobacterium avium</i>	38	3.30	+	-	-	195	60
12	<i>Mycobacterium avium</i>	18	2.09	-	-	-	0	-
13	<i>Mycobacterium</i>	14	3.78	-	-	+	0	-
14	<i>Mycobacterium</i>	19	0.00	-	-	-	315	424

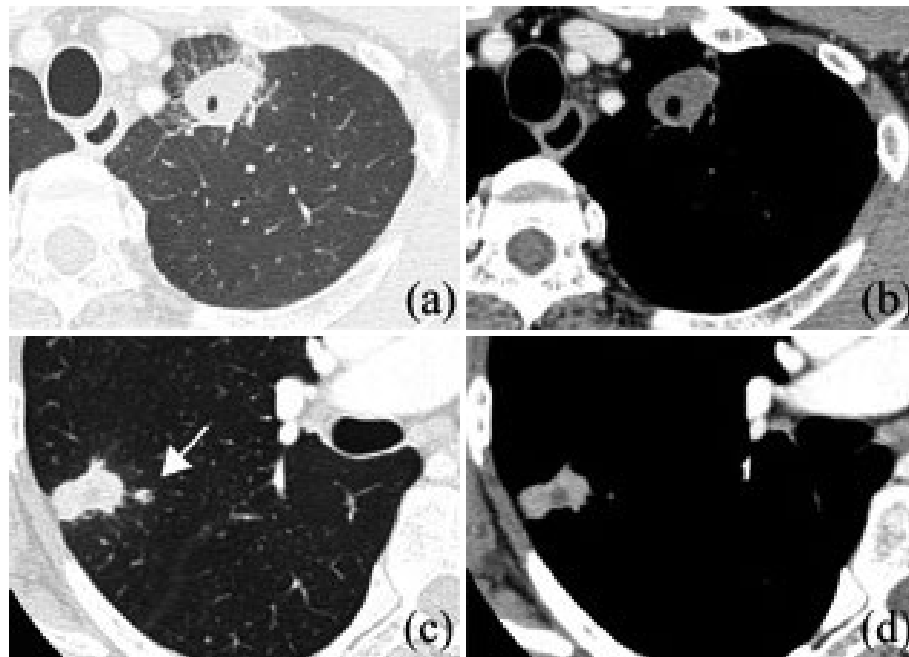


図 1 胸部 CT. (a, b) 空洞を伴う結核腫. (c, d) 散布性陰影 (矢印) を伴う非結核性抗酸菌による肉芽腫.

腫が少なくないことが示唆される。しかしながら今回の検討は切除例に限られていることから、術前に明らかな散布像や石灰化を伴うような症例は含まれておらず、結核腫と非結核性抗酸菌肉芽腫の頻度については不明である。

今回、抗酸菌による肉芽腫と診断した 14 例のうち、9 例については術前に気管支鏡検査が施行されたが抗酸菌は同定できず、これまでの報告と同様に気管支鏡による原因菌の検出率は低い傾向にあった。発症部位についても一定の分布傾向は認められず、存在部位による推定は困難である。

TS-CT 画像所見上の病変の辺縁の性状や内部濃度を評価することで、癌と非癌性病変がある程度鑑別可能であることが報告されている。抗酸菌性肉芽腫の多くは 3 cm 以下の結節であり、石灰化、周囲の散布性陰影などの特徴的な画像所見を有していることが多く、その頻度は石灰化が 20~30%^{7,8)}、散布性陰影で 60~70% 程度である⁹⁾。また、空洞病変は癌と非癌性病変ともに 40% 程度で認められる¹⁰⁾。しかし、炎症性病変の特徴である周囲散布巣を伴わない、境界明瞭な孤立性結節影を呈し肺癌と鑑別が困難な肺非結核性抗酸菌症も報告されており¹¹⁾、実際には画像所見のみでは、鑑別に難渋する症例

表3 抗酸菌診断法および分離菌

診断法	例数 (%) (N=14)
抗酸菌塗抹 (迅速切除組織)	10 (71.4)
Ziehl-Neelsen 染色 (永久組織標本)	7/13 (53.8)
PCR	8 (57.1)
培養	4 (28.6)
分離菌	症例 (%) (N=8)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 (12.5)
<i>Mycobacterium avium</i>	7 (87.5)

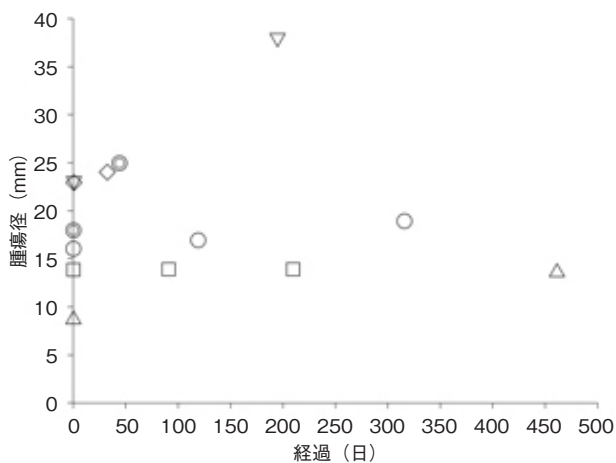


図2 経過を追うことのできた症例の腫瘍径変化。

が少なくない。今回の検討症例も、画像所見からは肺癌との鑑別が困難であり、石灰化、散布性陰影を有する症例はそれぞれ2例(14.3%)と少なかった。

抗酸菌性肉芽腫のFDG-PET検査によるSUVmaxについて、Demuraらは、結核菌もしくはMAC症の菌同定がなされた抗酸菌症47症例のSUVmaxの平均値は 5.05 ± 1.56 (2.5~7.6)であり、全例がSUVmax 2.5以上であったことを報告している¹²⁾。また、散布性陰影や空洞所見を有する活動性の高い結節では、画像所見の乏しい症例にくらべより高いSUVmaxが認められ、CT画像所見とSUVmaxに相関があることを報告している。今回の症例においても、散布性を伴う2例のSUVmaxは6.23, 3.78であった。FDG静注後120分の後期像の撮影は癌と炎症性病変の鑑別に有用とされている。肺癌と炎症ではFDGの集積のピークに違いがあり、肺癌ではFDGの集積のピークが60分よりも遅いため後期像でSUVが増加するとされ、炎症性ではSUVが低下する傾向があるとされている。しかしながら、肉芽腫性病変では肺癌同様に後期像でSUVが上昇するとの報告もある。今回の症例のうち2例において後期像の撮影がなされてい

表4 CT所見およびFDG-PETによるSUVmax

CT所見	例数 (%) (N=14)
石灰化	2 (14.3%)
空洞	1 (7.1%)
散布性陰影	2 (14.3%)
FDG-PET	SUVmax
全例	2.93 (0~6.23)
MAC症例	3.61 (1.21~6.23)

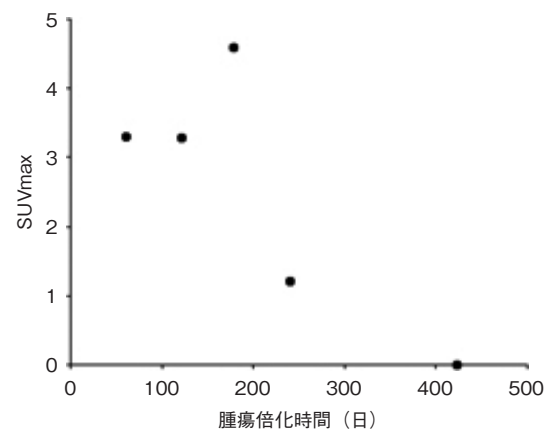


図3 SUVmaxと倍加時間。

るが、いずれの症例においても後期像においてSUVが、4.11から5.86, 3.29から5.22へと増加を認め、後期像の追加によっても肺癌と肉芽腫性病変との鑑別が困難である可能性がある。

FDG-PET検査では偽陰性がしばしば問題となる。寺井らは当初悪性腫瘍を疑いFDG-PETが施行された肺MAC症9例のうち6例(66.7%)が陽性を示したと報告している。今回の検討でもSUVmax 2.5以上の症例は9例(64.3%)でほぼ同程度の陽性率であり、約25%がPET陰性であった¹³⁾。SUVmaxは、病変が小径の場合や、心拍や呼吸の変動の影響により陰性となることがある¹⁴⁾。実際、2cm未満ではSUVmax 2.5未満が4例(66.7%)であったのに対して、2cm以上ではSUVmax 2.5未満は1例(12.5%)のみであった。これらのことから、抗酸菌性肉芽腫病変の多くがFDG-PETによりSUVmax 2.5以上の陽性を示し、小さな病変は発症部位によっては陰性を示すことを考慮する必要がある。

確定診断に至らない肺結節は、経時的変化を観察することが良悪性の鑑別診断に有用である¹⁵⁾。画像的にすりガラス陰影を呈するような高分化腺癌を除く、多くの肺

悪性腫瘍の倍加時間は 200 日以下であるとされており、一方、倍加時間が 400 日以上の変は良性である可能性が高いとされている¹⁵⁾¹⁶⁾。今回、CT 画像により経過を追うことができた 6 例のうち、SUVmax 2.5 以上であった 3 例では倍加時間が 200 日以下であり、肺悪性腫瘍と同等の比較的速い経過での増大傾向を認めた。一方、SUVmax 2.5 以下の症例はいずれも倍加時間が長く、このことから SUVmax は病変の活動性を反映していると考えられる。このことから、2 cm 以下の病変において SUVmax 2.5 未満の症例が多いことは、FDG-PET 検査の偽陰性だけではなく、SUVmax が低い症例では病変の活動性が低く腫瘍倍加時間が長いことにより、小さいサイズで指摘され切除された可能性も推測される。

孤立性結節を呈する抗酸菌性肉芽腫の原因菌については、海外の報告と同様に、日本においても結核よりも非結核性抗酸菌の割合が高いことが推測された。肺非結核性抗酸菌症の診断には細菌学的な原因菌の証明が必要であるが、孤立性結節を呈する抗酸菌性肉芽腫症例では気管支内視鏡検査による確定診断は困難な場合が多い。TS-CT 画像所見や FDG-PET 検査、経時的な評価により腫瘍倍加時間を計測することは肺癌と非癌病変の鑑別に有用な場合があるが、抗酸菌性肉芽腫はしばしば SUVmax が高値であり、肺癌と同等の腫瘍倍加時間が認められる症例があることに留意する必要がある。

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) Wahidi MM, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 94S-107S.
- 2) Port JL, et al. Positron emission tomographic scanning in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer 2 cm in size or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1611-5.
- 3) Lillington GA, et al. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clin Chest Med* 1993; 14: 111-9.
- 4) Swensen SJ, et al. An integrated approach to evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 173-86.
- 5) Yi CA, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology* 2004; 233: 191-9.
- 6) Gribetz AR, et al. Solitary pulmonary nodules due to nontuberculous mycobacterial infection. *Am J Med* 1981; 70: 39-43.
- 7) Lee KS, et al. Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 753-8.
- 8) Hahm CR, et al. Solitary pulmonary nodules caused by *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. *Lung* 2010; 188: 25-31.
- 9) Goo JM, et al. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology* 2000; 216: 117-21.
- 10) Lee KS, et al. Solid or partly solid solitary pulmonary nodules: their characterization using contrast wash-in and morphologic features at helical CT. *Chest* 2007; 131: 1516-25.
- 11) 岡田 英, 他. FDG-PET で集積亢進を認め、肺癌を疑われた非結核性抗酸菌症の 1 例. *日呼外会誌* 2011; 25: 144-8.
- 12) Demura Y, et al. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosing disease activity and monitoring therapeutic response in patients with pulmonary mycobacteriosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 632-9.
- 13) 寺井秀樹, 他. 悪性腫瘍を疑い FDG-PET を施行した呼吸器良性疾病 54 症例の臨床的検討. *臨床放射線* 2010; 55: 163-72.
- 14) Kawano T, et al. Deep-inspiration breath-hold PET/CT of lung cancer: maximum standardized uptake value analysis of 108 patients. *J Nucl Med* 2008; 49: 1223-31.
- 15) 栗山啓子. 結節の鑑別. *肺癌* 2007; 47: 155-59.
- 16) Hasegawa M, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000; 73: 1252-9.

Abstract

FDG-PET in resected mycobacterial granuloma

Shuji Murakami^a, Haruhiro Saito^a, Makiko Sugiura^a, Tetsuro Kondo^a, Fumihiko Oshita^a,
Hiroyuki Ito^a, Haruhiko Nakayama^a, Tomoyuki Yokose^b, Youichi Kameda^a and Kouzo Yamada^a

^aDepartment of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center Hospital

^bDepartment of Pathology, Kanagawa Cancer Center Hospital

A retrospective review was performed of 14 patients with mycobacterial granuloma that was resected at Kanagawa Cancer Center Hospital from April 2006 to September 2012. Computed tomography findings and the maximum standardized uptake value (SUVmax) determined by 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-positron emission tomography (PET) were retrieved from the patients' medical records. The causative pathogen was identified in eight patients by using polymerase chain-reaction assays; it was found to be *Mycobacterium tuberculosis* in one patient and *Mycobacterium avium* in seven. The median SUVmax was 2.93 (range, 0–6.23). Of 9 patients (64.3%) with positive PET findings (SUVmax \geq 2.5), tumor size was <20 mm in 2 patients (33.3%) and \geq 20 mm in 7 (87.5%). The frequency of positive PET findings tended to be greater among patients with tumors \geq 20 mm in size ($p=0.091$). The volume doubling time of all 3 nodules with positive PET findings of 6 nodules followed up more than 2 months was less than 200 days. In this series, most of the mycobacterial granulomas with a size \geq 20 mm were associated with positive PET findings. The mycobacterial granulomas with positive PET findings could show rapid growth similar to lung malignancy, which may lead to difficulties in distinguishing between lung cancer and mycobacterial granuloma by using FDG-PET alone.