

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答

先進医療技術名： FDG-PET/CT の不明熱診断への応用ーガリウム SPECT との比較研究

2019年 7月 30日

所属・氏名：国立国際医療研究センター 放射線核医学科・南本 亮吾

1. 感度、特異度が先行研究よりも低い値になった理由、本研究計画時の見積もりに比して低い値となった理由について各々考察を提示すること（総括報告書 p78 に記されている「FDG-PET/CT 検査における偽陽性例がガリウム SPECT 検査例よりも 8 例（略）多かったことにある」は事実の記述であって理由の考察になっていない）。

### 【回答】

本試験では、Kubota（参考文献 7）、Dong（参考文献 6）、Meller（参考文献 3）による先行研究を参考に、FDG-PET/CT 検査の感度は 85～95%程度と予測した。一方、有病割合を予想するための参考文献として挙げた Pedersen（参考文献 22）は、FDG-PET 検査による熱源の検出感度を 45%（10/22）と報告しており、本試験の結果と同等である。不明熱の原因疾患は多岐にわたるため、登録症例の原因疾患の種類や判定方法により、FDG-PET/CT 検査による熱源の検出感度が変化する可能性は考えられる。例えば成人発症 Still 病は、骨髄、腫大リンパ節、脾腫に FDG 高集積を示す傾向があり、参考文献 22 や 7、参考文献 6 の metaanalysis の中に含まれる論文（本試験の参考文献 11）では FDG 集積が陽性の場合に真陽性と判断している。しかし、これらの所見は成人発症 Still 病の反応性変化であり、またこの疾患に限定して認められる所見でもない。FDG 集積部位を対象とした病理学的検査等でも成人発症 Still 病を確定できる結果は期待できず、本試験における熱源の定義から、最終効果判定委員会、担当医はともに、最終診断が成人発症 Still 病とされた例に明瞭な FDG 集積が指摘されても「熱源なし」と判断した。成人発症 Still 病は 11 例登録されており、本試験では、これらの症例を上記の様に取扱い、感度や特異度の解析に含めたことが、参考文献との本試験との結果の差に影響したと考えられる。

通常、画像検査や診断は、担当医からの臨床情報を踏まえて実施、判断される。Kubota、Dong、Meller の報告は全て retrospective study であるが、画像評価時に臨床情報が開示された可能性を否定できない。本試験では、実施協力機関の担当医、検査担当医は臨床情報を加味して熱源の有無を判断しているが、中央画像評価委員会は臨床情報を未開示の状況で画像から熱源を判断しており、臨床情報の有無が FDG-PET/CT 検査による熱源診断の診断能に影響した可能性は考えら

れる。

本試験の主要評価項目である熱源の検出感度は、得られた臨床情報を総合的に判断した上で、担当医が最終診断に最も重要と考えられる熱源部位を1カ所決定し、これを中央画像評価委員会が熱源の可能性のある集積と判断できたかどうかで判定している。どの参考文献においても、最も重要と考えられる熱源部位1カ所による評価対象とする方法ではなく、FDG-PET/CT検査で陽性所見が得られ、最終診断がその結果と矛盾しない場合を真陽性と判断していることから、特定の疾患に関連した多発病変を示す例では、いずれかの病変に陽性所見が認められれば真陽性と判定され得る。このため、本試験と比較して、参考文献ではFDG集積が真陽性と判断される可能性は高くなると考えられる。

本試験では、中央画像評価委員会はバックグラウンドや臓器・組織への正常集積を十分考慮した上で、熱源の可能性があると判断した集積についてのみ記載し、生理的、機能的、病的意義が低いと判断した集積については記載しないこととした。担当医が診断のための組織生検を行う場合、安全性や実現性も検討したうえでその部位が選択されるため、必ずしも最もFDG集積の高い領域が選択されるとは限らない。そのため、担当医が患者の身体状況を加味して最も重要と考えられる熱源部位を選択したが、その部位を中央画像評価委員会が指摘しきれなかった例があった。

表Gにあげる病変部位ごとの評価では、頭頸部、胸部、腹部、骨盤・股関節部の感度は62～85%を示しており、熱源としての病変の検出感度は参考論文3、6、7に近い結果を示している。したがって、前述のように最も重要と考えられる熱源部位が指摘しきれない例があったものの、関連する病変に関しては検出されており、方法論からも参考論文と比較しやすい結果となっている。

本試験ではFDG-PET/CT検査の特異度は試験計画時の見積りよりも低い結果となった。この一因としては、FDG-PET/CT画像では生理的、機能的な集積と熱源との判断が難しい場合がある。熱源なしの症例において中央画像判定委員会が生理的、機能的な集積を陽性部位として判定した箇所が1つでもあれば偽陽性と判定された。一方で、表Gにあげる病変部位ごとの評価では、頭頸部、胸部、腹部、骨盤・股関節部の特異度は70～100%と参考論文に近い結果が得られている。

特異度はガリウムSPECT検査よりも低い値であるが、ガリウムSPECT検査は最も重要と考えられる熱源を検出できた例も少なく、検出感度は非常に低い結果となっている。臨床情報を踏まえて判断された検査担当医によるクリニカルインパクトは、FDG-PET/CT検査がガリウムSPECT検査を上回っており、臨床情報を踏まえ熱源の判断をする臨床現場においてはFDG-PET/CT検査の有用性がガリウムSPECT検査の有用性を上回るものと考えられる。

2. FDG-PET/CT 検査はガリウム SPECT 検査に比して特異度が低く、陽性的中度も低い値であった。これは FDG-PET/CT 検査の欠点とも考えられるが、それでも「クリニカルインパクト」が高くなる理由を症例に対する具体的判断の例示を添えて説明すること。言い替えると、特異度の低さ、あるいは、陽性的中度の低さを、画像診断以外の臨床情報で補うことでクリニカルインパクトが高くなっているのであれば、それが具体的にどのような臨床的判断によるものなのか、具体的に説明を提示すること。

#### 【回答】

FDG-PET/CT 検査がガリウム SPECT 検査に比して特異度が低くなる場合として、FDG-PET/CT 検査では偽陰性、ガリウム SPECT 検査では真陽性の例、また陽性的中度が低くなる場合として FDG-PET/CT 検査では偽陽性、ガリウム SPECT 検査では真陰性の例があげられ、これらの例でクリニカルインパクトが高い G2 もしくは G3 を示した例を列挙し、その詳細を以下に示す。

#### FDG-PET/CT 検査では偽陰性、ガリウム SPECT 検査では真陽性の例

症例番号 01-010：最終診断 左下腿の蜂窩織炎（治療経過による診断、確定）

中央画像判定委員会による評価では、FDG-PET/CT 検査で熱源を示す集積はなく、ガリウム SPECT 検査では左下肢に集積が指摘され、それぞれ偽陰性、真陽性と判定された。この例は、左右下肢のリンパ浮腫と同部位の発赤、趣向、熱感があり、抗生剤治療を行った結果、臨床経過は良好であった。しかしその後再度発熱を認め、薬剤熱も鑑別あがったことから抗生剤を変更するも改善はなく、不明熱と診断され本試験に登録された。検査担当医は左下肢に FDG-PET/CT 検査、ガリウム SPECT 検査ともに熱源を示す集積を指摘しており、蜂窩織炎の炎症病態の継続という最終診断に至り、担当医によって左下腿が最終診断に最も重要と考えられる熱源部位と判断された。この結果、クリニカルインパクトは FDG-PET/CT 検査、ガリウム SPECT 検査ともに G2 と判断された。

症例番号 01-021：最終診断 B 細胞性腫瘍（鼠径リンパ節生検の結果にて確定）

中央画像判定委員会による評価では、FDG-PET/CT 検査では熱源を示す集積が縦隔、腋窩、傍大動脈、左右骨盤腔の腫大リンパ節に認められ、ガリウム SPECT では縦隔、腋窩、鎖骨上窩、傍大動脈、鼠径部、左右骨盤腔の腫大リンパ節に認められた。中央画像判定委員会は、FDG-PET/CT 検査で鼠径部のリンパ節を指摘できていないが、ガリウム SPECT では陽性所見が認められ、それぞれ偽陰性、真陽性と判定された。本試験に登録時に腋窩、鼠径リンパ節腫大が担当医から指摘され、検査担当医は左下肢に FDG-PET/CT 検査、ガリウム SPECT 検査ともに熱源を示す集積を指摘していた。鼠径部リンパ節生検で B 細胞性腫瘍の診断に

至り、担当医によって鼠径部（リンパ節）が最終診断に最も重要と考えられる熱源部位と判断された。この結果、クリニカルインパクトは FDG-PET/CT 検査、ガリウム SPECT 検査ともに G3 と判断された。

症例番号 15-006：最終診断 全身性エリテマトーデス（診断基準による確定）

中央画像判定委員会による評価では、FDG-PET/CT 検査において熱源を示す集積はなく、ガリウム SPECT 検査では肩関節に集積が認められ、それぞれ偽陰性、真陽性と判定された。本試験登録時に腋窩、鼠径リンパ節腫大が担当医から指摘され、検査担当医によって FDG-PET/CT 検査、ガリウム SPECT 検査ともに肩関節、肘関節、股関節、膝関節に熱源を示す集積が指摘された。診断基準から全身性エリテマトーデスの診断に至り、肩関節が最終診断に最も重要と考えられる熱源部位と判断された。検査担当医は全身性エリテマトーデスへの診断の寄与に対しては両検査とも同等とみなし、クリニカルインパクトは FDG-PET/CT 検査、ガリウム SPECT 検査ともに G2 と判断された。

#### **FDG-PET/CT 検査では偽陽性、ガリウム SPECT 検査では真陰性の例**

症例番号 01-025：最終診断 成人 Still 病（診断基準による確定） 熱源はなし。

中央画像判定委員会による評価では、FDG-PET/CT 検査において熱源を示す集積が側頸部、腋窩、脾臓に認められ、ガリウム SPECT 検査では熱源を示す集積は認められなかったことから、それぞれ偽陽性、真陰性と判定された。FDG-PET/CT 検査ではリンパ腫の除外において、高集積部位のリンパ節を同定することで、生検部位の選定に寄与したが、ガリウム SPECT 検査ではリンパ節の集積が認められず、骨髄や脾臓などの集積があり、血液疾患を想起させる結果であった。この結果成人 Still 病の診断に対して、クリニカルインパクトは FDG-PET/CT 検査が G3、ガリウム SPECT 検査が G1 と判断された。

症例番号 01-065：最終診断 成人 Still 病（診断基準による確定） 熱源はなし。

中央画像判定委員会による評価では、FDG-PET/CT 検査において熱源を示す集積が頸椎、胸椎、腰椎、仙骨、腸骨に認められ、ガリウム SPECT 検査では熱源を示す集積は認められなかったことから、それぞれ偽陽性、真陰性と判定された。検査担当医は、FDG-PET/CT 検査、ガリウム SPECT 検査ともに骨髄にびまん性の集積と脾臓への集積を指摘しており、成人 Still 病として矛盾せず、他疾患を示唆する所見がなかった。この結果、クリニカルインパクトは FDG-PET/CT 検査、ガリウム SPECT 検査ともに G2 と判断された。

症例番号 01-067：最終診断 川崎病（診断基準による確定） 熱源はなし。

中央画像判定委員会による評価では、FDG-PET/CT 検査において熱源を示す集積が顎下腺に認められ、ガリウム SPECT 検査では熱源を示す集積は認められ

なかったことから、それぞれ偽陽性、真陰性と判定された。担当医は免疫不全に伴う悪性腫瘍や日和見感染症を当初疑っていたが、FDG-PET/CT 検査、ガリウム SPECT 検査の結果、熱源を示す所見はなく、それらの鑑別疾患が否定することができた。この結果、川崎病の診断に対して、クリニカルインパクトは FDG-PET/CT 検査、ガリウム SPECT 検査ともに G2 と判断された。

症例番号 07-005：最終診断 成人 Still 病(診断基準による確定) 熱源はなし。

中央画像判定委員会による評価では、FDG-PET/CT 検査において熱源を示す集積が側頸部、腋窩、鎖骨上窩、脾臓、傍大動脈、股関節、骨盤腔右側、骨盤腔左側に認められ、ガリウム SPECT 検査では熱源を示す集積は認められなかったことから、それぞれ偽陽性、真陰性と判定されていた。検査担当医は特に FDG-PET/CT 検査では脾臓に集積が認められたことより成人 Still 病に矛盾がないと判断した。この結果、クリニカルインパクトは FDG-PET/CT 検査が G3、ガリウム SPECT 検査は G2 と判断された。

症例番号 09-002：最終診断 パルボウイルス B19 感染症 (血液検査による確定) 熱源はなし。

中央画像判定委員会による評価では、FDG-PET/CT 検査において熱源を示す集積が腋窩に認められ、ガリウム SPECT 検査では熱源を示す集積は認められなかったことから、それぞれ偽陽性、真陰性と判定された。FDG-PET/CT 検査では、既存に関節リウマチがあるため PET の結果が末梢関節炎のみではなく、不明熱の原因として全身疾患が背景にあることが示唆される所見であったこと、ガリウム SPECT 検査では、関節への集積は弱く、脊椎、骨盤、リンパ節の所見は PET と同様であり、不明熱の原因として全身疾患が背景にあることが示唆される所見であった。この結果、クリニカルインパクトは FDG-PET/CT 検査、ガリウム SPECT 検査ともに G2 と判断された。

以上から、FDG 集積のパターンによって特定の疾患が予想できた場合や鑑別診断の絞り込みや予想された背景疾患が否定できた場合、クリニカルインパクトは高い結果となっていた。

FDG-PET/CT 検査で偽陰性、ガリウム SPECT 検査で真陽性の例では、中央画像判定委員会と検査担当医の間で画像陽性部位の判定に差が認められ、検査担当医による判断をもとにすればクリニカルインパクトは妥当な判断と考えられる。また、最終診断に最も重要と考えられた熱源部位には明確な臨床症状が認められていたことから、臨床情報による画像診断精度の向上は期待できる。また、表 1 に示したように検査担当医判定による画像陽性部位と中央画像判定委員会による画像陽性部位の一致度の推定は、FDG-PET/CT 検査がガリウム SPECT 検査を上回っていることから、臨床情報が限られた場合であっても FDG-PET/CT

検査の方がより正診を下せる可能性があることが示唆される。

FDG-PET/CT 検査では偽陽性、ガリウム SPECT 検査では真陰性を示す例として成人発症 Still 病が複数例ある。成人発症 Still 病は、骨髄、腫大リンパ節、脾腫に FDG 高集積を示す傾向がある。しかし、これらの所見は成人発症 Still 病の反応性変化であり、またこの疾患に限定して認められる所見でもない。FDG 集積部位を対象とした病理学的検査等でも成人発症 Still 病を確定できる結果は期待できず、本試験における熱源の定義から、最終効果判定委員会、担当医はともに、最終診断が成人発症 Still 病とされた例に明瞭な FDG 集積が指摘されても「熱源なし」と判断された。

以上