

原著論文

全身FDG-PET検査の腫瘍描出能における
吸収補正の影響に関する検討留森 貴志¹⁾・宇野 公一¹⁾・岡 卓志¹⁾・鈴木 天之¹⁾
富吉 勝美¹⁾・呉 勁²⁾・大島 統男³⁾

1) 西台クリニック画像診断センター

2) 筑波大学臨床医学系

3) 春日部市立病院 放射線科

The Evaluation of the Effect of Attenuation Correction on
Lesion Detectability in Whole-body FDG-PETTakashi Tomemori¹⁾, Kimiichi Uno¹⁾, Takashi Oka¹⁾, Takayuki Suzuki¹⁾
Katsumi Tomiyoshi¹⁾, Jin Wu²⁾, Motoo Oshima³⁾

1) Nishidai Clinic Diagnostic Imaging Center

2) Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

3) Department of Radiology, Kasukabe City Hospital

抄録

目的:FDG-PETによる悪性病変の検出能を吸収補正ありと無しの画像で比較検討し、吸収補正の意義を評価すること。
対象と方法:71症例112病変を対象とした。患者は少なくとも4時間以上の絶食状態で、平均273.8MBqのFDGを静注後45分して全身PET検査が行われ、1ベッドあたり6分の emission scanと transmission scan が施行された。FDG画像はMIP画像で明白なもの(grade-2)、MIP画像で不明だが冠状断画像で同定できるもの(grade-1)、両画像のバックグラウンドと区別できないもの(grade-0)の3段階に評価された。

結果:98病変(87.5%)は吸収補正ありと無しの両方の画像で診断可能で、11病変(9.8%)は吸収補正した画像のほうが良く診断できた。原発病巣と転移病巣に分けると、50原発病巣の内、43病変が両方で識別でき、7病巣両者とも描出されなかった。62転移病巣では50病巣(80.7%)が両者で同程度に分類されたが、10病変(16.1%)は吸収補正ありの画像が無しより勝っていた。結論:両者の方法でほとんどの病変が診断でき、原発病巣では両者に差がみられなかった。しかし、転移病巣では吸収補正した画像が勝る症例が見られた。検診では吸収補正なしで診断可能だが、がん患者の転移検索や病期診断の評価には吸収補正を施行する事が望ましい。

Abstract

Purpose: The aim of this study was to compare the attenuation corrected and non-corrected FDG-PET images in patients with malignant lesions and to evaluate the effect of attenuation correction on lesion detectability.

Material and Methods: A total of 71 persons with 112 malignant lesions was examined. All subjects fasted for at least 4 hours before PET study and whole-body PET imaging was performed 45 min after the intravenous administration of FDG (mean dose: 273.8 MBq). Emission scans of 6 min and post-injection transmission scans of 6 min per bed position were used. The intensity of lesion uptake in FDG-PET image was visually classified into 3 grades; grade 2 = the lesion was clearly identified in the maximum intensity projection (MIP) image of FDG-PET, grade 1 = the lesion was not identified in MIP image but it can be identified in coronal image, grade 0 = there was no contrast between lesion and background in both MIP and coronal image.

Results: Ninety-eight lesions (87.5%) were classified into same grade in both attenuation corrected and non-corrected image, but in 11 lesions (9.8%) attenuation corrected image was better lesion visualization than non-corrected image. All lesions divided between the primary lesions and the metastatic lesions. In 50 primary lesions, 43 lesions were depicted in both attenuation corrected and non-corrected image and other 7 lesions were not in both image. In 62 metastatic lesions, 50 lesions (80.7%) were classified into same grade in both attenuation corrected and non-corrected image, but in 10 lesions (16.1%) attenuation corrected image were better lesion visualization than non-corrected image.

Conclusion: In the most cases, the lesions were depicted in both attenuation corrected and non-corrected image. In the primary lesions, the lesion detectability between attenuation corrected and non-corrected image was similar. But in some cases with the metastatic lesions, attenuation corrected image were better lesion visualization than non-corrected image. For asymptomatic patients, non-corrected images can be used for the screening of cancer. However, for staging and management of the patients with malignant tumor, attenuation correction for whole-body FDG-PET imaging may be necessary.

Key words: positron emission tomography, fluorine-18 fluorodeoxyglucose, attenuation correction, lesion

はじめに

腫瘍細胞では正常細胞よりも糖代謝が亢進しており、ブドウ糖類似体である2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-D-glucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET) が多くの悪性腫瘍の診断に用いられ、その有用性が報告されている。平成14年度より、日本においても、原発不明癌を含めた10種類の悪性腫瘍とてんかん、虚血性心疾患に対してFDG-PET検査が保険の適応となった。それに伴い、臨床におけるFDG-PETの需要はますます増大してきており、検査件数の増加、検査時間の短縮化が要求されている。現在、3次元収集モードや高感度クリスタルを搭載したPETカメラが出現し、検査時間の短縮化が計られている^{1)・3)}。また、PET撮像時に吸収補正の為にtransmission scanを省略する事で検査時間を短縮する事も可能である。しかしながら、吸収補正を省略した場合、体表付近の病変に比べ、深部の病変の描出が低下する事が知られている⁴⁾。また、逆にtransmission scanによる吸収補正を行った像では画像ノイズが上昇し、腫瘍と背景のコントラストが低下する事も報告

されている^{5)・6)}。今回、我々は腫瘍診断における吸収補正の影響について検討したので報告する。

対象および方法

平成12年11月から平成14年7月にかけて、全身FDG-PETを施行した71例112病変を対象とした。全71例において、少なくとも1ヶ所から手術や組織生検により組織診断を得た。組織診断の得られなかった病変部位に関しては、CTやMRI等の他の画像診断および臨床経過をもとに最終的に診断した。平均年齢は58.8±

疾患名	症例数	疾患名	症例数
肺癌	20	下行結腸癌	2
乳癌	12	胃癌	2
直腸癌	5	前立腺癌	2
S状結腸癌	4	食道癌	1
子宮体癌	4	耳下腺癌	1
肝細胞癌	4	膵癌	1
子宮頸癌	3	外陰癌	1
上行結腸癌	3	甲状腺癌	1
腹膜原発腫瘍	2	原発不明癌	3

表1. 全71症例の内訳

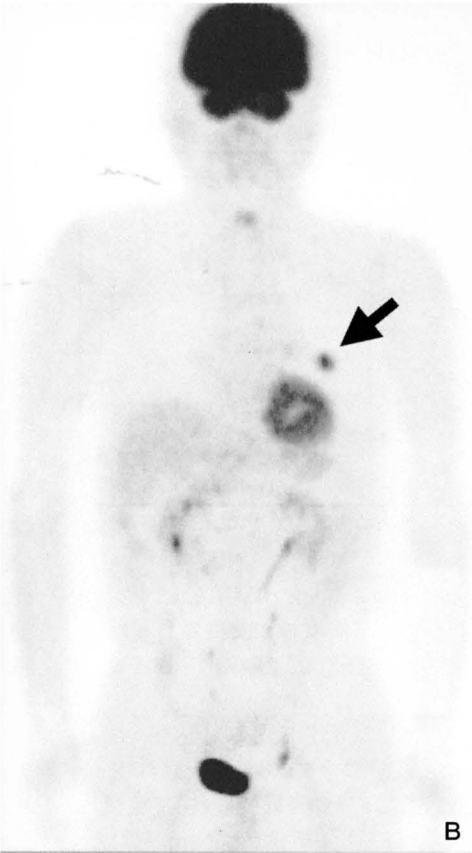


図1 67歳男性肺扁平上皮癌症例。NAC MIP像(A)およびAC MIP像(B)。いずれも左肺原発巣に明瞭な高集積を認め(矢印)、スコア2の集積と判定した。

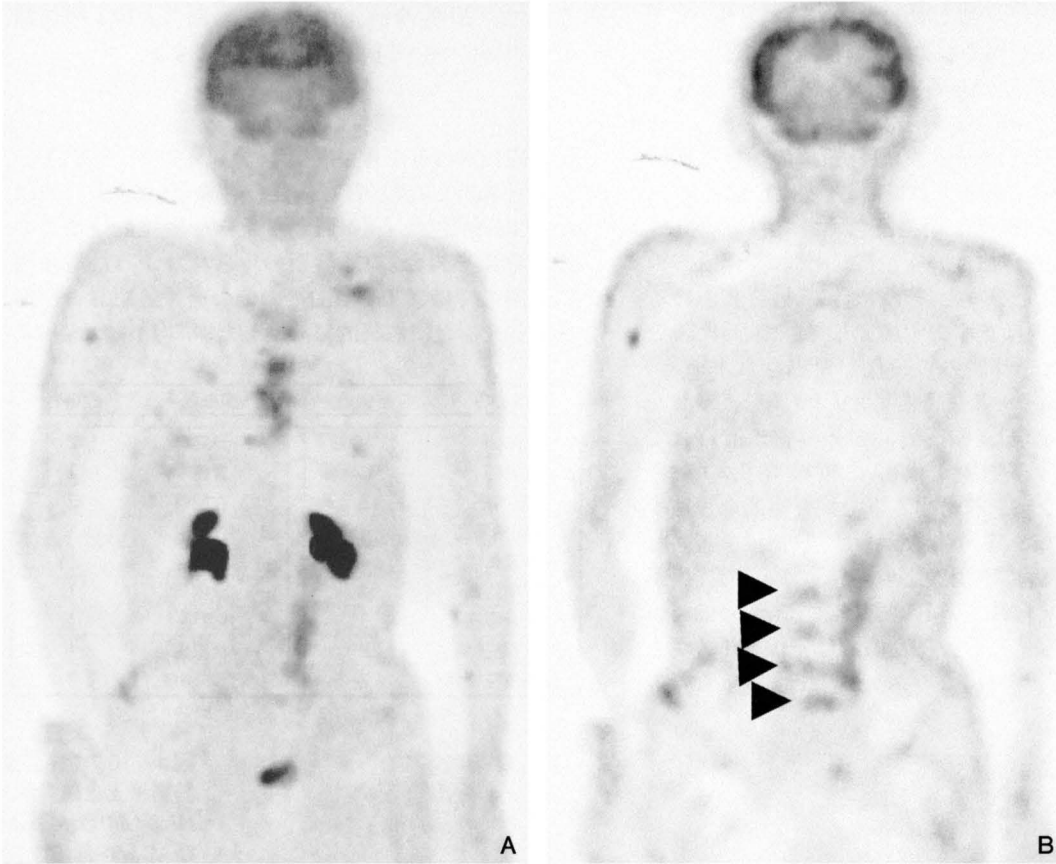


図2 63歳男性 胃癌術後 再発症例。
NAC MIP像 (A) および NAC 冠状断像(B)。
MIP像では腰椎の病変が指摘できないが、冠状断像において腰椎への異常集積が同定でき(矢頭)、スコア1の集積と判定した。

病変部位	病変数	病変部位	病変数
肺	25 (20)	肋骨	3
乳腺	11 (11)	上行結腸	2 (2)
肝臓	8 (3)	頸部	2
縦隔	7	骨盤骨	2
脊椎	7	子宮頸部	2 (2)
骨盤腔内	6	前立腺	2 (2)
傍腹部大動脈領域	5	傍胸骨領域	1
腋窩	5	副腎	1
腹膜	5 (1)	大腿骨	1
子宮体部	4 (4)	脾臓	1 (1)
肺門	3	鎖骨上窩	1
S状結腸	3 (2)	食道	1 (1)
胸骨	3	甲状腺	1 (1)

表2. 全112病変部位の内訳 (○内は原発病変数)

10.2歳(35～81歳)、body mass index (BMI)は21.3±3.3 (15.0～31.2)、性別は男性が36例、女性が35例であった。各症例の疾患名、病変部位は表1、表2の如く、様々であった。

¹⁸Fは超小型サイクロトロン(CYPRIS HM-18型、住友重機械工業)を用いて、H₂¹⁸Oをターゲットとして生成した。FDGの合成にはFDG自動合成装置(住友重機械工業)を用いた。また、PET装置はPosicam HZL

(Positron corporation, USA)を使用した。この装置は体軸方向視野が16.6mm、分解能(FWHM)が横断面5.5mm、体軸方向5.5mm、感度が280kcps/μCi/mlである。

検査の前処置として、少なくとも4時間以上は絶食とし、FDG投与直前には血糖値測定のための採血を行った。FDGは平均273.8±66.6MBq (162.8～482.1MBq)を静注した。平成13年5月以前の14例31病変ではtransmission scan施行後にFDGを投与し、その45分後からemission scanを施行した。平成13年5月以降の57例81病変ではPost-injection法を採用し、まずFDGを投与し、その45分後から1 bed position毎にemission scanとtransmission scanを繰り返し撮像した。emission scan、transmission scanともに6分/1bed position、全体で6～7 bed position施行し、頭部から大腿部まで撮像した。transmission scanには⁶⁸Ge線源を用い、画像データ収集は尾側から頭側に向かって行った。収集されたデータは、平成13年2月以前の10例22病変ではフィルタ逆投影法、平成13年2月以降の61例90病変では逐次近似法で再構成し、maximum intensity projection (MIP)像および2.6 mm厚、10mm間隔の冠

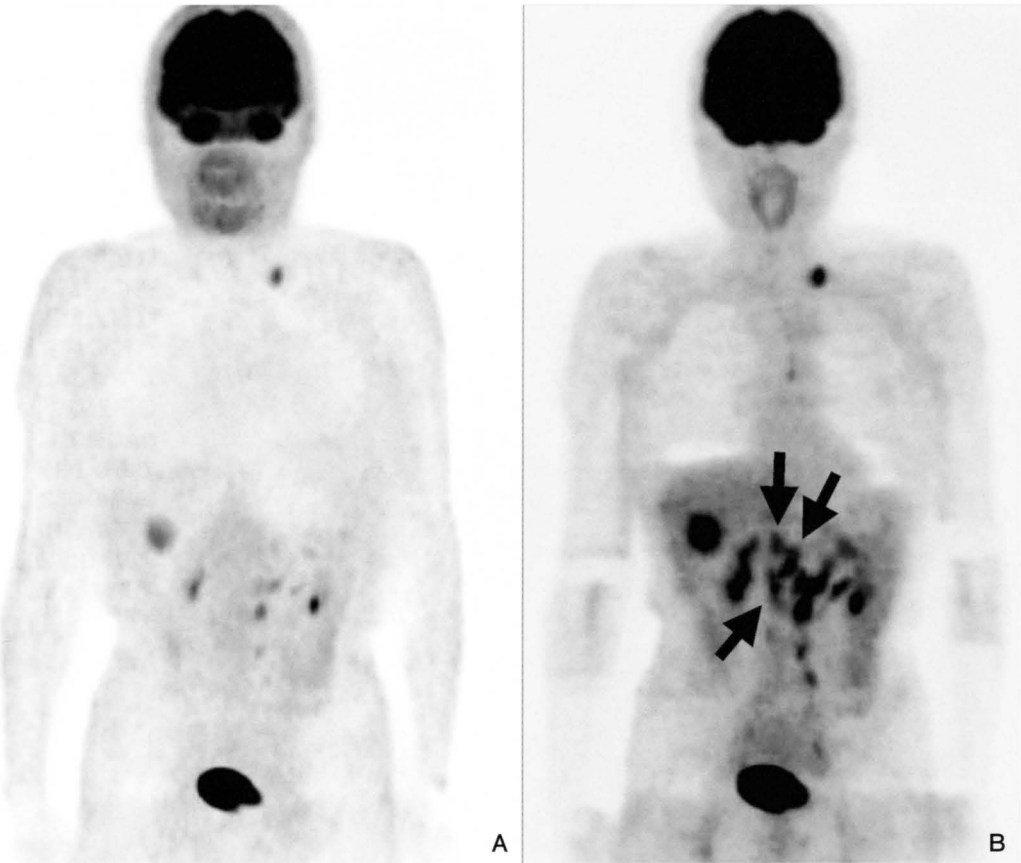


図3 68歳男性
胃癌術後再発症
例。
NAC MIP像(A)お
よびAC MIP像
(B)。左鎖骨上窩
および肝臓の病
変は、AC像、
NAC像ともに同
定可能だが、傍
腹部大動脈領域
の病変の一部
は、NAC像では
指摘困難である
(矢印)。

NAC AC	スコア 2	スコア 1	スコア 0
スコア 2	87 (77.7%)	9 (8.0%)	2 (1.8%)
スコア 1	2 (1.8%)	0	0
スコア 0	1 (0.9%)	0	11 (9.8%)

表3. AC像とNAC像における全112病変の評価
(AC：吸収補正を施行した像、NAC：吸収補正を省略した像)

状断像で画像化し評価を行った。

得られた画像における病変への集積について、集積の程度を視覚的に3段階にスコア化し評価した。MIP像において病変への集積が明瞭に認められる場合をスコア2、MIP像では病変への集積が同定できないが、冠状断像において病変への集積が同定できる場合をスコア1、MIP像、冠状断像ともに病変への集積が背景と区別できない場合をスコア0とした(図1-2)。

全例に検査について十分な説明を行い、文書によ

る同意を得た。また、FDGに関しては当施設内で合成し、当院倫理委員会の承認を得て使用した。

データの解析にはun-paired t testを用いて、有意水準5%未満($p<0.05$)を統計学的有意差ありとした。数値は平均±標準偏差で示した。

結果

吸収補正を施行した像(AC像)では全112病変中98病変(87.5%)をスコア2、2病変(1.8%)をスコア1、12病変をスコア0と判定した。また、吸収補正を省略した像(NAC像)では、90病変(80.4%)をスコア2、9病変(8.0%)をスコア1、13病変(11.6%)をスコア0と判定した(表3)。

両者のスコアに統計学的有意差は認めなかった(AC群： 1.77 ± 0.63 、NAC群： 1.69 ± 0.67 、 $p=0.36$)。98病変(87.5%)では、AC像、NAC像ともに同じスコア(スコア2；87病変、スコア1；0病変、スコア0；11病変)を示したが、11病変(9.8%)では吸収補正を施行する事でスコアの改善が認められた。逆に3病変(2.7%)では、吸収補正を施行する事により、スコアの低下が認められた。AC像の方がNAC像よりも腫瘍描出が優れていた11病

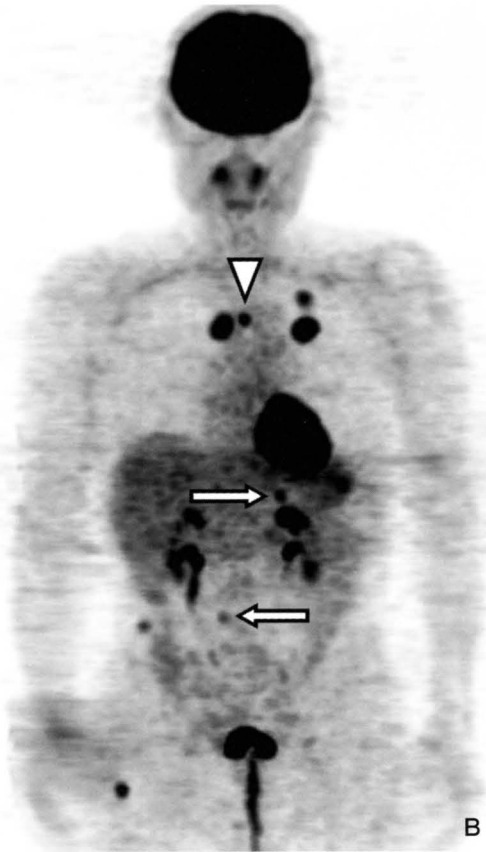


図4 65歳男性肺小細胞癌症例。NAC MIP像(A)およびAC MIP像(B)。NAC像では、右肋骨の病変が同定できるが(矢印)、AC像では困難である。逆に左副腎、傍腹部大動脈リンパ節の病変に関しては、AC像では同定できるが、NAC像では困難である(白矢印)。胸椎の病変に関しても、NAC像よりAC像の方が明瞭である(白矢頭)。

NAC AC	スコア 2	スコア 1	スコア 0
スコア 2	41 (82.0%)	1 (2.0%)	0
スコア 1	1 (2.0%)	0	0
スコア 0	0	0	7 (14.0%)

表4. AC像とNAC像における原発巣50病変の評価
(AC：吸収補正を施行した像、NAC：吸収補正を省略した像)

NAC AC	スコア 2	スコア 1	スコア 0
スコア 2	46 (74.2%)	8 (12.9%)	2 (3.2%)
スコア 1	1 (1.6%)	0	0
スコア 0	1 (1.6%)	0	4 (6.5%)

表5. AC像とNAC像における転移巣62病変の評価
(AC：吸収補正を施行した像、NAC：吸収補正を省略した像)

変は、4病変が脊椎、2病変が傍腹部大動脈領域、そして、残りの5病変は副腎、骨盤骨、縦隔、子宮頸部、肋骨に各1病変ずつ存在した(図3,4)。また、NAC像の方がAC像よりも優れた3病変は乳腺、胸骨、肋骨の病変だった(図4)。AC像、NAC像ともに描出できなかった11病変のうち、5病変は肝臓(肝細胞癌)、2病変は肺(高分化型腺癌)、2病変は前立腺(前立腺癌)、1病変は子宮頸部(微小癌)の病変だった。

AC像、NAC像ともに同じスコアを示した群

(AC=NAC群)、NAC像よりもAC像の方が優れた群(NAC<AC群)、AC像よりもNAC像の方が優れた群(AC<NAC群)に分けて、BMI、投与量、血糖値について検討したが、いずれも有意な差は認められなかった(AC=NAC群vs. NAC<AC群vs. AC<NAC群：BMI 21.4±3.2 vs. 22.4±3.3 vs. 22.2±4.5、投与量 280.0±64.7 MBq vs. 272.1±61.3 MBq vs. 256.3±86.5 MBq、血糖値97.6±21.7 mg/dl vs. 92.2±12.0 mg/dl vs. 86.3±12.5 mg/dl)。

次に全112病変を原発病巣50病変、転移病巣62病変に分けて検討した。原発巣50病変のうち、41病変ではAC像、NAC像ともにスコア2、7病変ではAC像、NAC像ともにスコア0であり、スコアの乖離がみられたのは2例(4.0%)のみだった(表4)。一方、転移巣62病変のうち、46病変ではAC像、NAC像ともにスコア2、4病変ではAC像、NAC像ともにスコア0であり、残りの12病変(19.4%)でスコアの乖離が認められた(表5)。

考察

様々な悪性腫瘍の診断にFDG-PETが用いられ、その高い有用性が報告されている。そして、平成14年度より日本においても、10種類の悪性腫瘍(脳腫瘍、頭頸部癌、肺癌、乳癌、膵癌、転移性肝癌、大腸癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、原発不明癌)とてんかん、虚血性心疾患に対してFDG-PET検査が保険の適応となった。それに伴い、臨床におけるFDG-PETの需要はますます増大してきており、検査件数の増加、検査時間の短縮化が要求されている。画像技術の進歩として、2次元収集モードよりも検出感度が6~10倍程度向上する3次元収集モードを採用したり、PET装置の検出器として Lu_2SiO_5 (LSO)や Gd_2SiO_5 (GSO)等の高感度クリスタルを搭載したりして、検査時間の短縮化が計られている^{1)~3)}。また、PET撮像時に吸収補正の為にtransmission scanを省略する事で検査時間を短縮する事も行われている⁷⁾。しかしながら、吸収補正を省略した場合、1)体表付近の病変に比べ、深部の病変の描出が低下する、2)体内および腫瘍内部の放射能濃度からSUVなどの定量値を算出する事ができない、3)病変の大きさ、位置、形態の変形を来す場合がある、4)体表付近の構造と深部の構造への集積の差が不明瞭であり、位置情報がつかみにくい、5) image fusionの場合には、transmission画像を利用する事ができないということが報告されており、また、逆に吸収補正を施行した場合では、1)画像ノイズが上昇し腫瘍と背景のコントラストが低下する、2)被験者の体動によりtransmissionデータとemissionデータに位置ずれが生じアーチファクトの原因となる、3)transmission scan施行の為に、検査時間と被曝が増加することが知られている^{4)~8)}。そこで、吸収補正を省略した場合と施行した場合、それぞれについて腫瘍の描出能に関して検討し、腫瘍診断における吸収補正の影響について検討した。

全112病変中98病変(87.5%)では、AC像、NAC像ともに同じスコアを示したが、11病変(9.8%)では吸収補正を施行する事でスコアの改善が認められた。逆に3病変(2.7%)では、吸収補正を施行する事により、スコ

アの低下が認められた。AC像の方がNAC像よりも腫瘍描出が優れていた11病変は、肋骨の1病変を除いて、いずれも脊椎や傍腹部大動脈領域などの深部病変だった。また、NAC像の方がAC像よりも優れた3病変は体表付近(乳腺、胸骨、肋骨)の病変だった。いくつかの報告では、AC像とNAC像の病変検出率はほぼ一致しており、吸収補正が診断に与える影響は小さいとされている^{7)~10)}。また、吸収補正を施行するとノイズなどの影響により、かえって吸収補正を省略した場合よりも診断精度が低下するという報告も見受けられる^{5)~6)}。我々の検討においても、AC像とNAC像の病変描出能は、87.5%と高い一致率を示した。また、3例のみではあるが、AC像よりもNAC像の方が、病変の描出が優れていた症例も経験した。しかしながら、約10%では吸収補正を施行することで、腫瘍描出能の改善へとつながった。AC像とNAC像の腫瘍描出能に統計学的有意差は認められなかったが、深部病変の描出には吸収補正を施行する事が好ましいと考えられる。

AC像、NAC像ともに描出できなかった病変のうち、肝細胞癌、肺高分化型腺癌、前立腺癌については、いずれもFDGが集積しにくい事が報告されており、そのため、描出できなかったものと思われる^{11)~14)}。また、子宮頸部の微小癌に関しては、PET装置の分解能以下だったため、描出できなかったものと考えられた。AC=NAC群、NAC<AC群、AC<NAC群に分けて、BMI、投与量、血糖値について検討したが、各群間ではいずれも有意な差は認められなかった。また、Colemanらはファントムを使った研究で、吸収補正を施行する事で小病変の描出能が改善する事を報告しているが、今回、病変の大きさについては検討しなかった⁸⁾。

次に全112病変を原発病巣50病変、転移病巣62病変に分けて検討した。原発巣50病変では、AC像とNAC像でスコアの乖離が認められたのは2病変(4.0%)のみだったが、転移巣62病変では、12病変(19.4%)でスコアの乖離が認められ、そのうちの10病変ではAC像の方がNAC像よりも描出が優れていた。スコアの乖離がみられた病変の多くは、脊椎、傍腹部大動脈領域、骨盤骨、肋骨といった原発巣の生じにくい部位だった。転移巣の評価には吸収補正を施行する事が好ましいと考えられたが、原発巣に関しては吸収補正を省略しても検出率はほぼ保たれると思われた。近年、健常者に対するがんスクリーニング検査として、全身FDG-PETが用いられ、その高い検出率が報告されているが、このような原発巣の検索を目的とした全身FDG-PET検査では、吸収補正を省略する事も可能であると考えられた^{15)~16)}。

結語

全112病変中98病変(87.5%)で、AC像、NAC像ともに同じスコアを示しており、多くの症例では吸収補正を省略しても検出能が保たれるものと思われた。特に原発巣に関しては、96%の病変でAC像とNAC像のスコアが一致した。しかしながら、転移巣に関しては約20%でスコアの乖離した病変が認められた。健常者に対するがんスクリーニング検査といった原発巣の検索を目的とした検査では、吸収補正を省略する事も可能であると考えられるが、がん患者の転移検索や病期診断の評価の為にFDG-PETを施行する場合は、吸収補正を施行する事が望ましいと考えられた。

参考文献

1. 西澤貞彦、米倉義晴(伊藤正敏、遠藤啓吾、越智宏暢、福田寛、米倉義晴、寺田弘司 編):測定法と正常画像.臨床医のためのクリニカルPET,先端医療技術研究所,東京,9-17,2001.
2. 米倉義晴(鳥塚莞爾、小西淳二、増田康治、西村恒彦、玉木長良、伊藤健吾、佐治英郎 編):臨床PETの将来展望.クリニカルPETハンドブック,技術経済研究所,東京,275-284,2001
3. 和田康弘(鳥塚莞爾、小西淳二、増田康治、西村恒彦、玉木長良、伊藤健吾、佐治英郎 編):シーメンス社製PET装置ECATシリーズについて.クリニカルPETハンドブック,技術経済研究所,東京,292-299,2001
4. Wahl RL : To AC or not to AC: that is the question. J Nucl Med, 40: 2025-2028, 1999
5) Bengel FM, Ziegler SI, Avril N, et al : Whole-body positron emission tomography in clinical oncology: comparison between attenuation-corrected and uncorrected images. Eur J Nucl Med, 24: 1091-1098, 1997
6. Bleckmann C, Dose J, Bohuslavizki KH, et al : Effect of attenuation correction on lesion detectability in FDG-PET of breast cancer. J Nucl Med, 40: 2021-2024, 1999
7. 安田聖栄、井出満、高木繁治、他 : Transmission Scanを省略した全身PETによるがんの検出.核医学,33: 367-373, 1996
8. Coleman RE, Laymon CM, Turkington TG : FDG imaging of lung nodules: a phantom study comparing SPECT, camera-based PET, and dedicated PET. Radiology, 210: 823-828, 1999
9. Zimny M, Kaiser HJ, Cremerius U, et al : Dual-head gamma camera 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in oncological patients: effects of non-uniform attenuation correction on lesion detection. Eur J Nucl Med, 26: 818-823, 1999
10. Kotzerke J, Guhlmann A, Moog F, et al. Role of attenuation correction for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the primary staging of malignant lymphoma. Eur J Nucl Med, 26: 31-38, 1999
11. Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, et al. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. J Nucl Med. 36: 1811-1817, 1995
12. Okazumi S, Isono K, Enomoto K, et al. Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: characterization of tumor and assessment of effect of treatment. J Nucl Med. 33: 333-339, 1992
13. Higashi K, Ueda Y, Seki H, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. J Nucl Med.39: 1016-1020,1998
14. Liu IJ, Zafar MB, Lai YH, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. Urology.57: 108-111,2001
15. 留森貴志、宇野公一、中川敬一、他 : がん検診へのFDG-PET導入. INNERVISION 17: 61-65, 2002
16. 井出満 : FDG-PET検査を中心とした癌検診.核医学,38,488,2001

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619