



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Methotrexate関連リンパ増殖性疾患における18F-FDG PET/CTの有用性についての研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	渡邊, 史郎
Description	配架番号 : 2327
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12586号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65947
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Shiro_Watanabe_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 渡 邊 史 郎

主査	教授	佐 藤 典 宏
審査担当者	副査	教授 豊 嶋 崇 徳
	副査	教授 橋 野 聡
	副査	教授 白 土 博 樹

学 位 論 文 題 名

Methotrexate 関連リンパ増殖性疾患における ^{18}F -FDG PET/CT の有用性についての研究
(Studies on the usefulness of ^{18}F -FDG PET/CT for assessing methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD))

審査にあたり、まず副査の橋野教授から、non-CR 群の中に MTX 中止したと同時に化学療法を行っている場合は、本来は MTX 中止により CR となる症例も含まれているのではないか、という質問があり、申請者は MTX 中止と同時に化学療法が行われている症例はいないと回答した。また、病理が得られていない症例で non-CR に含まれている症例がいるが、本当に MTX-LPD の診断で正しいのかという質問があり、申請者は臨床的に判断しており、その症例はおそらく MTX 中止により病変が一度退縮し、その後再発してきたという臨床経過から MTX-LPD の診断になったと思われる、と回答した。また、FDG PET/CT は主に病変の広がりを見るには有効だと考えるが、病変が消失するということ予測することはできるのか、という質問があり、申請者は FDG PET/CT により糖代謝を評価できるため、悪性病変の活動性や、活動病変の体積が低い場合は、MTX の中止によって病変が消失する可能性が高い、逆に活動性や活動病変の体積が高い場合は MTX を中止しても病変が残存する可能性が高いと考えた、と回答した。また、MALT リンパ腫でも同様の検討が行えるのか、という質問があり、申請者は MALT リンパ腫では FDG の集積が低いため、病変の性質評価は困難と思われる、と回答した。

副査の白土教授からは、本研究の limitation についてまとめてくださいと指摘があり、申請者は、まず症例数が少ないことと後ろ向き研究であること、また悪性リンパ腫の病変の広がりからはすべての病変から組織学的検査を行うことは難しく、どうしても臨床経過から各領域の病変の有無を評価しなければならないこと、また FDG PET は病変ではなく炎症性病態でも集積するため、真に病変でなくても、臨床経過に一致した変化を示せば真の病変と誤って判断される可能性があること、が挙げられる、と回答した。また、今回の寛解を予測することは FDG PET では難しいという結論に対しどう考えるか、という質問

があり、申請者は MTX-LPD の原因ははっきりしていないが、免疫系の異常が予測されており、それらを考慮するとやはり免疫能と比較しなければならないと考えるが、現時点で免疫能を評価する PET 検査は容易に得られることではない。また最近の報告では、ニボルマブの投与前後で脾臓や骨髄の集積が変化するなどの報告があり、間接的に免疫能を反映する所見があればそういうものと比較していく必要があると考える、と回答した。

副査の豊嶋教授からは、比較的まれでさらにヘテロな疾患における症例数が少ない研究になるが、FDG PET で予測できないと結論づけるのは難しい、という指摘があった。また、悪性リンパ腫であるから、遺伝子異常などのデータと比較するべきではないか、という質問に対して、遺伝子異常などが簡単に検査できない状態であり、より臨床的に簡便なものも必要である。ヘテロな疾患であるからこそ、画像所見から得られるグループ分け、いわゆる radiomics が重要であり、今回の研究は重要なものだと思うと回答した。その回答に対し、その考えではやはり症例数が少ないため、寛解の予測はできないとの結論は難しいと指摘があった。また、他の悪性リンパ腫では臨床的アウトカムの予測に有用だと述べており、今回の悪性リンパ腫では予測が困難なことから挙動が異なると指摘しているが、今回はあくまでも MTX の中止であり、化学療法などの治療ではないから今回の研究で挙動が異なるとは言えないという指摘があった。

最後に主査の佐藤教授からは、なぜ FDG PET/CT で寛解が予測できると思ったか、という質問があり、申請者は悪性腫瘍の糖代謝が高いということは活動性が高いと考えられ、そのような腫瘍の場合は MTX を中止しても残存する可能性が高い、逆に糖代謝が低く活動性が低ければ MTX を中止すれば消失する可能性が高い、と考えたと回答した。その回答に対し、このような反応性に広がる病態では、広がりも早いとその反応がなくなれば病変がなくなるのも早いと考えられると思うが、そうは考えないか、という質問があり、申請者は研究のはじめはあくまでも悪性腫瘍という観点でとらえており、そのような反応性や免疫系のような考えではなかった。研究を経験した後ではそのような考え方のほうが当てはまると思う、と回答した。また、今回の研究では症例数が少ないと指摘しており、症例数を増やして検討するという内容もあるが、症例数を増やすと結果は変わるか、また今後はどのように研究を進めていくべきか、という質問があった。申請者は症例数を増やして検討しても、おそらく結果は変わらないと思われる。糖代謝を評価する FDG PET では MTX-LPD の評価に限界があり、病態からも考えてその他の要因、主に免疫だと推測されるが、それらを評価する必要がある。FDG PET を用いてそれらを間接的に評価する方法と比較するか、または別の modality を使用して研究を進める必要があると考えられる、と回答した。

この論文は MTX-LPD 症例において FDG PET/CT では適切な局在・病期診断に有用であることを示したこと、また自然寛解の予測に糖代謝からのアプローチでは困難であることを示したことが高く評価され、今後は FDG PET/CT を用いた別の方法や他の modality を利用することによる MTX-LPD の自然寛解を予測することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。