



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12586
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65948
Type	doctoral thesis
File Information	Shiro_Watanabe.pdf



学 位 論 文

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))

2017 年 3 月

北 海 道 大 学

渡 邊 史 郎

学 位 論 文

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))

2017 年 3 月

北 海 道 大 学

渡 邊 史 郎

目 次

発表論文目録および学会発表目録.....	1
緒言.....	2
略語表.....	5
研究方法.....	6
研究結果.....	10
考察.....	15
総括および結論.....	17
謝辞.....	18
引用文献.....	19

【発表論文目録および学会発表目録】

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Shiro Watanabe, Osamu Manabe, Kenji Hirata, Noriko Oyama-Manabe, Naoya Hattori, Yasuka Kikuchi, Kentaro Kobayashi, Takuya Toyonaga and Nagara Tamaki.
The usefulness of ^{18}F -FDG PET/CT for assessing methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD)
BMC Cancer, 16 : 635, 2016.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 渡邊史郎、服部直也、真鍋治、志賀哲、玉木長良
メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患における FDG-PET/CT の有用性についての検討
第 53 回日本核医学会学術総会、2013 年 11 月 7 日、福岡
2. Shiro Watanabe, Osamu Manabe, Naoya Hattori, Kenji Hirata, Noriko Oyama-Manabe, Tohru Shiga, Nagara Tamaki.
Value and limitation of ^{18}F -FDG PET/CT for the assessment of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD).
June 7-11, 2014. The 61th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, St. Louis, Missouri, USA.

【緒言】

メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患(methotrexate associated lymphoproliferative disorder : MTX-LPD)は、MTX を使用した患者に LPD が発症する病態を示す¹。MTX の対象疾患は主として関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)であるが、近年では尋常性乾癬症、皮膚筋炎などでの発症も報告されている。WHO 分類において MTX-LPD は免疫不全に伴う LPD の4つの亜群の一つである other iatrogenic immunodeficiency-associated LPD(その他の医原性免疫不全関連 LPD : OIIA-LPD)に分類されるべき病態である²。

MTX-LPD における特徴的な事象の一つに、多彩な LPD が発症することが挙げられる。Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)が最も多い亜型であるが、それ以外の B 細胞性リンパ腫を含め、B、T、NK 細胞を含めたリンパ球由来の亜型が出現する。また、これらの LPD において、しばしば稀な表現型を呈する。MTX-LPD の特徴の一つは、MTX 中止によって LPD の 40-60%が自然消退することである³。LPD の亜型によって消退頻度が異なることが指摘されている。この自然消退は MTX による抗 LPD 免疫抑制作用が存在することを示唆している。

また予後に関して、DLBCL においては 50%以上の治癒率を示す一方、その他の亜型についての詳細な検討はなされていない。高齢者は予後不良であり、MTX の注意深い投与や早期に休薬することで、その予後は改善される可能性がある。これまで MTX-LPD の病態に対する解析は、その希少性から臨床的知見を介した類推が主体であった。RA における LPD の発症率は健常人の 2 倍以上とされている一方で、MTX が積極的に RA に用いられるようになった 1990 年代後半から急激に LPD 患者数が増加していることや、MTX 中止後 LPD の自然消退が観察されることより、RA に合併する LPD における MTX の関与は間違いないものと思われる。本邦では世界と比較し高い発症率が認められているが、その原因は現時点で不明である。その病態に関与している因子の一つに

Epstein-Barr ウイルス(EBV)が挙げられている⁴。EBV はバーキットリンパ腫などの悪性腫瘍を惹起させることで知られるウイルスであるが、免疫不全状態では AIDS 関連、加齢 EBV 関連や移植関連 LPD など、様々な慢性型の EBV 関連 B 細胞 LPD が発症する。医原性である MTX-LPD もまた EBV の関与を受けやすい病態が整っており、EBV-LPD では様々な亜型で一般と比較し高い EBV 陽性率を示す。

実臨床においては、発熱、リンパ節腫脹、間質性肺炎などの LPD 前駆症状が出現した場合には LDH、CRP、sIL-2R などの検査を行い、LPD が疑わしい場合にはすぐにいったん MTX を中止、経過観察を行うことが肝要である。ただし、感染症や RA などの原病でも同様の症状、所見などを呈することもあることか

ら、改善後は再開も考量するが、症状、所見が再度出現すれば LPD である可能性が高い。漫然と投与している患者の死亡率が高いことに注意が必要であり、LPD を強く疑う場合には全身検索、骨髄検査を含めた組織診断を速やかに行う。MTX-LPD 組織像は非典型例が多く存在し、判断に難しい場合にはリンパ腫に精通している病理医へのコンサルトは不可欠である。

MTX-LPD は良性疾患である RA を含む自己免疫性疾患罹患中に二次性に悪性腫瘍を併発したことになる。RA においては生物学的製剤を含め様々な新規薬剤が登場し、併用療法などにより高い治療効果を示すようになったが、その医療費も高額であり、安価で効果の高い MTX は今後も第一選択薬であり続ける可能性が高い。近年の MTX-LPD の報告数は本邦が突出しており、人種間の発症率に差が存在していると思われるが、それゆえに本邦での解析は非常に重要であると考えられる。

腫瘍に対する画像診断は進歩しており、形態所見のみならず、組織・細胞の機能を画像化する positron emission tomography (PET) の有用性は数多く報告されている。特に悪性腫瘍では、腫瘍の増大に伴い有効な酸素供給が得られず低酸素状態になることが知られており、hypoxia-inducible factor-1(HIF-1)が活性化される⁵。HIF-1 がグルコーストランスポーターの発現を促進するなどの機序を介して、低酸素状態では糖代謝が亢進すると考えられている (Warburg 効果としても知られる)。その為、¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG)を用いた PET 検査は悪性腫瘍の診断に非常に有用であり多くの悪性腫瘍で病期診断や治療効果判定、再発診断、予後予測に利用されており、既に悪性腫瘍の診療に欠かせないものとなっている。また、良性腫瘍や炎症においても FDG の集積を示すことがあり、その有用性も広く報告されている。

また、PET では、そのトレーサーの集積を半定量的に評価する standardized uptake value (SUV) という指標が広く用いられる。SUV は以下の式で算出される。

$$\text{SUV} = \frac{\text{radiotracer concentration in ROI (Bq/ml)}}{\text{total injected activity (Bq) / body weight (g)}}$$

臨床では、腫瘍を含んだ関心領域(region of interest ; ROI)内の最大値である SUVmax が主に利用されており、SUVmax や SUVmean を用いた良悪の鑑別や予後予測の報告は多い。また、経過観察や治療前後の SUV を比較することで病変の進行度、治療効果を判定することができる。

しかし、SUVmax では単一ボクセル内の糖代謝しか反映されておらず、一部の領域に糖代謝が高度の組織が存在すれば高値を示す特徴がある。したがって SUVmax は腫瘍全体の領域の広がりを見せずに、SUVmax のみでは

悪性腫瘍における活動性病変の広がりや治療後の残存活動性病巣の程度を正確に把握することは困難である。そこで近年、**metabolic tumor volume (MTV)**という集積体積、そしてその体積とその領域内の **SUVmean** の積として算出する **total lesion glycolysis (TLG)** が、新たな解析方法として用いられるようになってきた。このように腫瘍の鑑別診断のみならず、治療効果判定や治療効果予測においても従来からの **SUVmax** に加えて糖代謝の盛んな組織の大きさ・広がりを反映する指標による客観的な評価が重要視されている。形態変化に基づく治療効果をそれよりも早期に糖代謝変化に基づいて治療効果を正確に予測することが可能であれば追加治療や経過観察等の治療方針の決定に寄与するものと考えられる。

FDG PET/CT が多くの悪性腫瘍で病期診断に有用であることは知られており、悪性リンパ腫でも特に多くの報告がされている⁶⁻⁸。しかし、**MTX-LPD** に関しては症例が少ないこともあり、**FDG PET/CT** の有用性について検討した報告はない。

加えて **MTX-LPD** では、**MTX** の投与を中止すると寛解に至るという特徴がある⁹。しかし寛解に至るまでの平均期間は4週間程度であり、寛解に至らなければその間は病勢が増悪することになってしまう。しかし、寛解に至るかどうかを事前に予測する因子については詳細に検討されていない。

そこで、**MTX-LPD** において、**FDG PET/CT** が病期診断に有用であるかどうか、また、**MTX** 中止後の寛解を予測できるか検討を行った。

本研究により、**FDG PET/CT** は造影 **CT** と比較して病変の検出に優れており、正確な病期診断や病変の広がりを行うことができることがわかったが、**MTX-LPD** 中止後の寛解を予測することは困難であった。したがって、**FDG PET/CT** で病変が比較的限局している症例であっても、**MTX** 中止後の寛解が得られるとは限らず、注意深い経過観察が必要であることが示唆された。

【略語表】

本文中および図表中で使用した略語は以下のとおりである。

BLPD	B-cell lymphoproliferative disease
CR	Complete Remission
CT	Computed Tomography
DLBCL	Diffuse Large B cell Lymphoma
EBV	Epstein - Barr virus (EBV)
FDG	¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose
FN	False-negative
FP	False-positive
FWHM	Full Width at Half Maximum
IPI	International Prognostic Index
LPD	Lymphoproliferative Disorder
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MDCT	Multi-detector Row CT
MZL	Marginal Zone Lymphoma
MTX	Methotrexate
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma
PA	Psoriatic Arthritis
PET	Positron Emission Tomography
PN	Polyarteritis nodosa
RA	Rheumatoid Arthritis
SD	Standard Deviation
SUVmax	Maximum Standardized Uptake Value
TN	True-negative
TP	True-positive
WBMTV	Whole-body Metabolic Tumor Volume
WBTLG	Whole-body Total Lesion Glycolysis
WHO	World Health Organization

【研究方法】

対象：北海道大学病院で 2009 年 6 月から 2014 年 12 月までの 67 か月間に MTX-LPD が疑われ FDG PET/CT を撮像した症例を後ろ向きにレビューした。それぞれの症例について電子カルテと FDG PET/CT の読影報告書を参照し、臨床的または病理組織学的に MTX-LPD と診断された症例を検討した。

上記の期間内に MTX-LPD が疑われ FDG PET/CT を撮像した症例は 26 例だった。そのうち、MTX-LPD の診断がついた症例は 22 例であり、他の 4 例のうち 3 例は、その後の検査でそれぞれ肺癌、慢性リンパ性白血病、反応性リンパ節と診断された。残りの 1 例は MTX 治療との関連性が証明されなかった形質細胞腫と診断され、除外した。また、22 例のうち 5 例はその後の経過観察や治療が他院で行われており追跡調査困難であったため本研究から除外した。また、2 例は baseline の FDG PET/CT 撮像前に MTX が中止されていたため、これらも除外した。したがって、最終的に 15 症例で検討を行った。

臨床診断：評価は身体診察、血液検査、超音波検査、造影または非造影 CT、FDG PET/CT、生検などから総合的に行われた。病理組織学的診断については、WHO lymphoma classification criteria に基づいて行われた²。フォローアップは各種検査を適宜行い、1-3 ヶ月毎に行われた。

CR の定義：本研究では、経過中に MTX-LPD のすべての病変が、細胞障害性治療(化学療法や放射線治療)を行わず、MTX の中止のみで消失し、その後再燃を認めなかった場合を CR と定義した。逆に、MTX の中止のみで病変が消失しなかった場合、もしくは MTX の中止のみで病変がすべて消失した後に病変が再燃した場合、あるいは MTX の中止のみではなく化学療法を行った場合は、non-CR と定義した。

FDG PET/CT 撮像方法：すべての症例は同一の統合型 PET/CT 装置 (TruePoint Biograph 64 PET/CT scanner, Asahi-SIEMENS technology, Tokyo)を用いて FDG PET/CT 検査を行った。FDG の注射前に少なくとも 6 時間絶食した。血糖値が 150mg/dl 以下であることを確認し、4-5MBq/kg の FDG を経静脈的に投与した。投与後 60 分で PET および CT を撮像した。エミッションスキャンは CT 撮像後、1 ベッド 3 分で行った。512×512 の pixel matrix で、matrix サイズは 168×168、voxel サイズは 4.1×4.1×2.0mm であった。ガウシアンフィルターを用いて平滑化を行い、再構成後の空間分解能は FWHM=4.0mm だった。収集されたデータセットは吸収補正、分解時間補正、散乱線補正を行い、point spread function による分解能補正を含んだ逐次近似的再構成法(True-X, SIEMENS)を用いて¹⁰、subset を 21、iteration を 2 回で算出した。

MDCT 撮像方法：すべての症例は 64 列または 320 列の多検出器列 CT を用

いて撮像を行った。6例で造影CTが施行された。この6例では、自動注入器を用いて経静脈的にヨード造影剤(450-560mgI/kg)を2-3mL/sの速度で注入し、およそ60秒後にCTが撮像された。その他の9例では非造影CTが撮像された。撮像範囲は12例で中頭蓋から大腿部、その他の症例では頸部領域のみが1例、腹部領域のみが1例、頸部から胸部が1例だった。CTの水平断は5mm厚で再構成した。

画像解析：病期ステージは悪性リンパ腫におけるAnn-Arbor分類で臨床的または生検により決定した¹¹。また、解析のため、過去の研究に従って¹²⁻¹⁴、全身を16の節性領域および9の節外領域に分割した。(Table.1)

Table.1

節性領域(N=16)	節外領域(N=9)
ワルダイエル輪	上気道
右頸部*	皮膚・皮下組織
左頸部*	中枢神経・脊髄
右鎖骨下	肺
左鎖骨下	心
右腋窩・胸壁	骨・骨髄
左腋窩・胸壁	肝
縦隔	腸管
肺門	腎・副腎
脾	
傍大動脈	
腸間膜	
右腸骨	
左腸骨	
右鼠径・大腿	
左鼠径・大腿	

*深頸部、鎖骨上、後頸部、耳前領域を含む

それぞれの症例について、FDG-PET/CT所見とMTX-LPD病変の有無について比較した。所見については、真陽性(TP):集積病変と一致したLPD病変、真陰性(TN):集積陰性の領域でLPD病変なし、偽陰性(FP):LPD病変はあるが集積無し、偽陽性(FP):LPD病変と関係のない集積病変、に分類した。参照標準は病理組織学的所見や経過観察中の各種検査(臨床所見、採血、FDG PET/CT、内視鏡検査、

MRI、超音波検査などの画像検査)から総合的に判断した。全身に病変が広がっている症例では、疑わしい病変であってもすべてから生検することは困難であり、今回の検討と同様の研究と同じように経過や画像所見で合わせて病変の有無について判断した^{6,15}。例えば、寛解に至った症例において、経過で病変が消失すれば TP と判断されるが、変化が見られないときや増悪していれば FP と判断される。また、病勢が進行している症例においては、病変が増悪していれば TP と判断され、変化が見られないときや消失している場合は FP と判断される。ある検査で病変が認められない、または悪性ではないと判断されたが、その他の検査で悪性病変が確認された場合は FN と判断される。

FDG PET/CT 検査については、核医学診断のトレーニングを受けた 2 名の医師が個別に、MDCT 検査については 2 名の放射線診断専門医が個別に評価した。読影者はすべての臨床情報やほかの読影者の結果について知らされずに評価を行った。

33 の節性領域と 18 の節外領域は撮像範囲外であり、評価領域に含まれなかった。その為、最終的に 207 の節性領域と 117 節外領域で解析を行った。FDG PET/CT では限局性の FDG 集積が亢進している領域で活動性の病変であるとした。MDCT では、短径 1cm 以上、または節外領域の腫瘍性病変を悪性または equivocal と判断した。すべての領域について悪性病変について陽性か陰性かを評価した。悪性または equivocal の時は陽性、良性または非典型的のときは陰性とし、2 人の読影者間で不一致があった場合、話し合いによる総意を評価とした。半定量評価：以上の定性評価に加えて、FDG PET 画像を用いて半定量評価を行った。すべての病変について、 $SUV = [\text{放射能濃度 (Bq/ml)}] \times [\text{体重 (g)}] / [\text{投与放射線量 (Bq)}]$ の計算式で求めた FDG の集積が最も高いピクセルの最大値を SUVmax として得た。また、2 つの volume-based parameter を WBMTV、WBTLG として算出した。

WBMTV は FDG PET 画像から以下の手順で算出した。まず SUV が 2.5 以上であるボクセルを metavol¹⁶ というソフトウェアを用いてすべて自動的に抽出した。次に生理的集積である脳、口腔、咽頭、心筋、胃、肝、腸管、腎、尿管、膀胱、骨格筋、その他の組織を注意深く除外した。さらに偽陽性と判断される集積病変、経過で得られた画像検査やフォローアップでの各種検査で判断された良性病変や炎症性病変についても除外した。残ったすべての病変について、それぞれの体積を MTV として算出し、全身の総和を WBMTV とした。また、各病変についての SUVmean と MTV の積を TLG とし ($TLG = MTV \times SUVmean$)、全身の病変についての TLG の総和を WBTLG として算出した。

統計解析：すべての統計解析は JMP ver.10 を用いて行った。CR 群と non-CR 群との間で、SUVmax、WBMTV、WBTLG やそのほかの臨床所見について、

Welch's t test を用いて比較した。また、FDG PET/CT と MDCT の悪性所見の正診度について Bowker test を用いて比較した。p 値が 0.05 未満の場合を統計学的に有意とした。

【研究結果】

症例の内訳を Table.2 に示す。

Table.2

No	年齢	性別	基礎疾患	MTX 投与期間(月)	MTX 投与用量 (mg/週)	IL-2R	LDH	PS	組織型	EBV感染	stage	IPI	アウトカム
1	70s	M	RA	48	8	259	212	0	FL	-	I	1	non-CR
2	70s	F	RA	138	6	5861	190	3	DLBCL	-	IV	4	non-CR
3	60s	F	RA	234	8	3744	292	3	-	+	III	4	non-CR
4	70s	F	RA	103	6	310	241	1	MALT lymphoma	NA	II	2	CR
5	60s	M	PN	40	15	670	254	1	DLBCL	+	IV	4	non-CR
6	50s	F	PA	83	10	3157	336	2	-	+	IV	3	CR
7	50s	F	RA	101	10	737	229	0	polymorphic BLPD	-	III	1	non-CR
8	70s	M	RA	50	8	864	209	1	polymorphic BLPD	+	IV	3	CR
9	70s	M	RA	13	4	503	221	1	DLBCL	-	IE	1	CR
10	40s	M	RA	7	8	758	149	0	-	NA	II	0	CR
11	50s	F	RA	48	6	340	176	1	polymorphic BLPD	+	IIE	0	CR
12	40s	F	RA	48	16	1370	192	1	-	-	III	1	CR
13	60s	F	RA	116	8	1136	242	1	DLBCL	-	IV	3	CR
14	50s	F	RA	60	16	852	231	1	MZL	+	IV	3	non-CR
15	60s	F	RA	172	8	402	252	0	DLBCL	+	IV	4	CR

BLPD; B-cell lymphoproliferative disease, CR; Complete Remission, DLBCL; Diffuse Large B cell Lymphoma, EBV; Epstein - Barr virus, IPI; International Prognostic Index, MALT; Mucosa-associated lymphoid tissue, MZL; Marginal Zone Lymphoma, MTX; Methotrexate, PA; Psoriatic Arthritis, PN; Polyarteritis nodosa, RA; Rheumatoid Arthritis,

15 症例は男性 5 人、女性 10 人、平均年齢 62.0 歳であり、MTX 治療を行っていた原疾患は RA が 13 例、結節性多発動脈炎が 1 例、乾癬性関節炎が 1 例だった。MTX の治療期間は平均 84.1 か月(範囲 7 – 234 か月、中央値 60 か月)であった。リンパ節性病変は 15 人中 11 人で認められ、リンパ節外病変は 8 例で認められた。節外病変の部位は、歯肉(2 例)、皮膚/皮下組織(4 例)、肺(4 例)、肝臓(2 例)、心周囲(1 例)、腸管(1 例)、骨(1 例)、扁桃(1 例)、副腎(1 例)だった。病理学的検査は 11 名で行われた。残りの 4 例は臨床的に診断された。確定された病理診断は diffuse large B-cell lymphoproliferative disease(5 例)、pleomorphic

B-cell lymphoproliferative disease(3 例)、follicular lymphoma(1 例)、mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma(1 例)、marginal zone lymphoma(1 例)だった。MTX の中止後、9 例(60%)で CR となり、残りの 6 例は non-CR だった。平均観察期間は 31.7 か月(範囲 9 -67 か月)だった。

診断能の比較

MTX-LPD 病変は 207 節性領域と 117 節外領域の中で、75 節性領域(36.2%)と 17 節外領域(14.5%)で認められた。FDG PET/CT は節性領域および節外領域のいずれの評価でも MDCT より優れていた。FDG PETCT は 75 節性病変のうち 70 病変(93.3%)を、17 節外病変のうち 11 病変(64.7%)を検出できたが、MDCT は 75 節性病変のうち 45 病変(60.0%)を、17 節外病変のうち 9 病変(52.9%)しか検出できなかった。続いて感度、特異度、正診率を Table.3 に従って算出した。

Table.3

診断精度項目	定義
感度	$TP / (TP + FN)$
特異度	$TN / (TN + FP)$
正診率	$(TP + TN) / (TP + FP + FN + TN)$

TP : 真陽性, TN : 真陰性, FP : 偽陽性, FN : 偽陰性

FDG PET/CT では感度が 83/92(90.2%)、特異度が 226/232(97.4%)、正診率 309/324(95.4%)であったのに対して MDCT では感度が 55/92(59.8%)、特異度が 220/232(94.8%)、正診率が 275/324(84.9%)であった(Table.4)。

Table.4

	領域毎解析				診断精度		
	TP	FP	TN	FN	感度	特異度	正診率
FDG-PET/CT	83	6	226	9	90.2	97.4	95.4
MDCT	55	12	220	37	59.8	94.8	84.9

TP : 真陽性, TN : 真陰性, FP : 偽陽性, FN : 偽陰性

感度、特異度、正診率のいずれも FDG PET/CT が MDCT よりも優れていた ($p < 0.002$)。観察者間評価では、FDG PET/CT において 5 節性領域で不一致があり、MDCT では 30 節性領域と 5 節外領域で不一致が見られた。

FDG PET/CT で検出できたが、MDCT で検出できなかった節外病変が 5 領域で認められた。1 つは腸管、1 つは骨(Figure.1)、1 つは扁桃、残り 2 つは歯肉だった。また、FDG PET/CT における節性領域での偽陰性は 5 領域であり、両側

の鎖骨下領域、右腋窩領域、両側の鼠径・大腿領域だった。また、節外病変での偽陰性は皮膚領域で 3 例、肺病変が 1 例だった。偽陽性はすべてで 6 領域に認められ、肺、骨、そして腋窩、肺門部、腸間膜、腸骨の 4 領域での節性病変だった。そのうち肺病変は限局性の集積だったが肺炎と診断された。骨への限局性集積が見られたが、生検では明らかな悪性所見は見られなかった。その他の節性領域への集積は非対称性の集積だった。

Figure.1

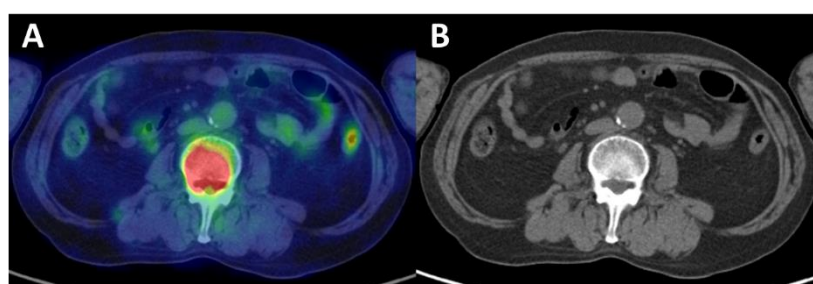


Fig.1 FDG PET/CT では陽性だが、MDCT では陰性と判断された病変。A)FDG PET/CT では腰椎椎体に骨髄浸潤を示唆する集積が認められるが、B)MDCT では明らかな異常を指摘できない。

FDG PET の定量値

Table.4 に示す。

Table.4 CR 群と non-CR 群の比較

	CR (n=9)	non-CR (n=6)	p-value
MTX 投与期間(月)	50 (7 - 172)	81 (40 - 234)	0.19
MTX 投与量(mg/週)	8.0 (4.0 - 16.0)	9.0 (6.0 - 16.0)	0.14
病変数	5 (1 - 99)	3 (1 - 41)	0.3
SUVmax	9.2 (2.8 - 47.1)	13.9 (0 - 24.9)	0.21
WBMTV (ml)	26.6 (0 - 362.6)	22.7 (0 - 250.1)	0.36
WBTLG (ml)	111.6 (0 - 2180.9)	152.1 (0 - 1052.1)	0.25
sIL-2R (U/ml)	758 (310 - 3157)	795 (259 - 5861)	0.16

CR; 完全寛解, MTX; メトトレキサート, sIL-2R; 可溶性インターロイキン 2 受容体。

SUVmax は平均 10.3(範囲 0-47.1)、WBMTV は平均 33.5ml (範囲 0-362.6)、WBTLG は平均 167.0ml (範囲 0-2180.9ml)だった。

15 例のうち 9 例が CR となったが、6 例では CR とならなかった(Figure2, 3)。

CR 群では SUVmax : 9.2 (範囲 2.8-47.1)、WBMTV : 44.3 (範囲 0-362.6) ml、

WBTLG : 181.8 (範囲 0–2180.9)であり、non-CR 群では SUV_{max} : 10.6 (範囲 0–24.9)、WBMTV : 15.7 (範囲 0–250.1) ml、WBTLG : 97.4 (範囲 0–1052.1) ml だった。CR 群と non-CR 群ではこれらのパラメータに有意な差を認めなかった。

Figure.2

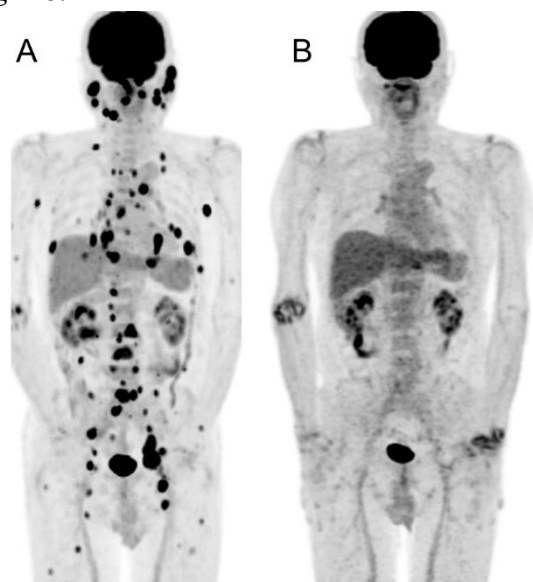


Fig.2 CR 群の代表例を示す。A)治療前の MIP 像では全身に多発する病変が認められる(SUV_{max} 9.2, WBMTV 44.3 ml, WBTLG 191.1 ml)。 B)MTX 中止後 4 か月後の MIP 像では病変がすべて消失している。右肘関節や左手関節には関節リウマチの再燃と考えられる炎症性集積が出現している。

Figure.3

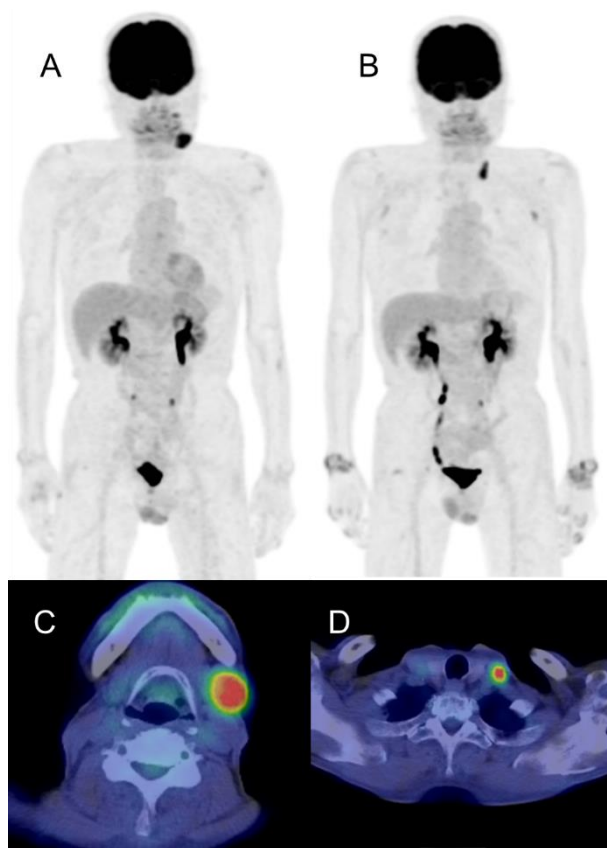


Fig.3 non-CR 群の代表例を示す。A)治療前の MIP 像では左頸部に病変が認められた(C; SUV_{max} 7.3, WBMTV 8.6 ml, WBTLG 42.7 ml) 。B)MTX 中止後 6 か月後の MIP 像では D)左鎖骨上窩に新たな病変が認められ、放射線治療が施行された。両側手関節に関節リウマチの再燃と思われる所見が出現している。

【考察】

本研究で、MTX-LPD の病変に対する診断精度は FDG PET/CT で MDCT よりも有意に優れていたことが示された。一方、FDG PET/CT のパラメータ、つまり SUV_{max}、WBMTV、WBTLG は MTX 中止による寛解の予想には有益ではなかった。

FDG PET/CT は様々な悪性リンパ腫のステージング、治療効果判定、予後予測に有用であると広く受け入れられており¹⁷⁻²²、MTX-LPD においてもその有用性はいくつか報告されている²³⁻²⁵。我々は MTX-LPD において悪性病変の診断には MDCT よりも FDG PET/CT が有用であることを示したが、この結果はその他のリンパ腫と一致している。FDG PET/CT は初期病期診断や病変の分布について正確に評価することが出来ると思われ、MTX-LPD における FDG PET/CT の重要性をサポートするものである。

FDG PET/CT のみでしか検出できなかった節外病変が 5 領域に認められ、腸管、骨、扁桃、歯肉に見られた。今回の検討では、MDCT では造影が行われていないものも含まれているが、これらの領域では造影を行っても正常な構造と判断することが難しい構造であり、また、口腔内においては義歯からのアーチファクトで観察が困難であった。過去のホジキンリンパ腫または aggressive な非ホジキンリンパ腫での検討において、FDG PET/CT は造影 CT よりも感度、特異度で優れており、また非造影でも十分であると報告されている⁶。

FDG PET/CT が指摘できなかった 9 の領域は 5 つの節性領域で両側の鎖骨下領域、右腋窩領域、両側の鼠径・大腿領域であった。節外病変の 4 領域は視覚的所見でしか判断できなかった 3 つの皮膚病変と呼気状態の CT では指摘できなかった 1 つの肺病変であった。これらの病変は非常に小さく、FDG の集積を指摘することは困難であり、また対称性に分布するなど、非特異的な炎症または生理的な集積と判断されてしまった。

短期間での MTX の中止と経過観察は、MTX 治療中に出現した LPD 病変を有する患者の初期対応として考慮される。MTX-LPD に関する Ichikawa らの総説によれば、CR は MTX 中止後 4 週間で起こることが多いとされており、そのため MTX 中止後 1,2 か月は追加の治療をすることなく経過を見るべきだと提案されている⁴。

今回の検討では、MTX 中止により 9 例が自然寛解に至っている。他の研究では、様々なリンパ腫において MTV や TLG が臨床的アウトカムの予想に有用だとされている^{17,22,26,27}。MTX-LPD の MTX 中止においても、糖代謝活動性が高度なものや、腫瘍体積が大きいものは良好な予後が期待できると仮説を考えたが、我々の検討では、糖代謝活動性を評価することで MTX-LPD の MTX 中止による寛解予測は困難であると予想された。発症機序は明確にされていないものの、

免疫などの関与が推測されており、糖代謝よりも免疫の評価が有用である可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。後方視的研究であり、一般化には限界がある。また、症例数が 15 例と少ないが、この疾患が比較的まれであるからである。その他に、臨床的なフォローアップや追加の画像診断から得られた情報を参照標準としたが、これにより病変の誤った分類がなされている可能性がある。しかし、すべての疑わしい病変に対する生検は日常臨床的、または倫理的に困難である。フォローアップ画像検査による評価は、良性病変、例えば限局性炎症などが経過で改善したときは TP と誤って判断されてしまうこともあるし、反対に FDG 集積性の低い悪性病変は陰性と判断されてしまう可能性がある。これらの誤った診断は FDG PET/CT での感度などの計算が妥協されたものとなっている可能性があるが、過去に報告されている研究も同様の限界がある。

【総括および結論】

- ・MTX-LPD において FDG PET/CT は病変の診断、分布を評価する際に MDCT よりも有用である
- ・MTX-LPD に対する MTX 治療の中止により自然寛解に至る症例がある割合で存在することが知られているが、FDG PET/CT から得られる半定量的評価では、自然寛解に至る症例の予測が困難である。

以上の新知見から、MTX-LPD の病変評価には FDG PET/CT が有用であるが、臨床的アウトカムの予測は困難であり、MTX 中止後の経過観察は必須である。MTX 中止により自然寛解に至らなかった場合、FDG PET/CT による病期診断に基づいた治療方針の選択または FDG PET/CT を有効に用いた経過観察が必要である。

今後は、糖代謝を評価する FDG PET/CT を用いた場合、免疫能を間接的に評価する方法として、脾臓や骨髄などの集積と比較する方法や、腫瘍の不均一性を評価するテクスチャー解析が有用である可能性がある。また、FDG 以外の放射性薬剤を用いて、免疫能を直接的に評価する研究が期待される。

【謝辞】

本研究は、筆者が北海道大学大学院医学研究科医学専攻核医学分野博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。本研究を進めるにあたり、総合的なご指導を頂いた卒業論文指導教員の玉木長良教授に深謝の意を表します。また、本論文作成に当たり、テーマの決定、論文の読み方、研究の考え方、方法、まとめ方、学会発表などにおいて、長期にわたってご指導、ご鞭撻頂いた真鍋治先生に厚くお礼申し上げます。特に、拙い私の論文を何度も添削いただき、大変なご苦勞を掛けてしまいましたことにも心よりお詫びを申し上げたい所存です。

また、読影のご協力を頂いた真鍋徳子先生、菊池穩香先生にも感謝の意を表します。ご多忙な日常臨床の間に貴重な時間を割いて頂き誠にありがとうございました。

久下裕司先生、服部直也先生、志賀哲先生、内山裕子先生、岡本祥三先生、平田健司先生、小林健太郎先生、豊永拓哉先生には日常の議論を通じて多くの知識や示唆を頂き、有益なご討論・ご助言を頂きました。ここに感謝の意を表します。

その他、研究において様々な面で援助いただいた核医学講座の鈴木江り子先生をはじめ、多くの皆様、そして自分の思う道を進むことに対し、温かく見守りそして辛抱強く支えてくださった両親にも心からの感謝の意を表して謝辞いたします。

渡邊史郎

【引用文献】

- 1 Hoshida, Y., Tomita, Y., Zhiming, D., Yamauchi, A., Nakatsuka, S., Kurasono, Y., Arima, Y., Tsudo, M., Shintaku, M. & Aozasa, K. Lymphoproliferative disorders in autoimmune diseases in Japan: analysis of clinicopathological features and Epstein-Barr virus infection. *Int. J. Cancer* **108**, 443-449 (2004).
- 2 Swerdlow SH, C. E., Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. . WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4 ed., 439 (2008).
- 3 Tokuhira, M., Watanabe, R., Nemoto, T., Sagawa, M., Tomikawa, T., Tamaru, J., Itoyama, S., Nagasawa, H., Amano, K., Kameda, H., Takeuchi, T., Mori, S. & Kizaki, M. Clinicopathological analyses in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *Leuk. Lymphoma* **53**, 616-623 (2012).
- 4 Ichikawa, A., Arakawa, F., Kiyasu, J., Sato, K., Miyoshi, H., Niino, D., Kimura, Y., Takeuchi, M., Yoshida, M., Ishibashi, Y., Nakashima, S., Sugita, Y., Miura, O. & Ohshima, K. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur. J. Haematol.* **91**, 20-28 (2013).
- 5 Keith, B. & Simon, M. C. Hypoxia-inducible factors, stem cells, and cancer. *Cell* **129**, 465-472 (2007).
- 6 Schaefer, N. G., Hany, T. F., Taverna, C., Seifert, B., Stumpe, K. D., von Schulthess, G. K. & Goerres, G. W. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* **232**, 823-829 (2004).
- 7 Fujiwara, H., Maeda, Y., Nawa, Y., Yamakura, M., Ennishi, D., Miyazaki, Y., Shinagawa, K., Hara, M., Matsue, K. & Tanimoto, M. The utility of positron emission tomography/computed tomography in the staging of extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* **87**, 123-129 (2011).
- 8 Kako, S., Izutsu, K., Ota, Y., Minatani, Y., Sugaya, M., Momose, T., Ohtomo, K., Kanda, Y., Chiba, S., Motokura, T. & Kurokawa, M. FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Ann. Oncol.* **18**, 1685-1690 (2007).
- 9 Rizzi, R., Curci, P., Delia, M., Rinaldi, E., Chiefa, A., Specchia, G. & Liso, V. Spontaneous remission of "methotrexate-associated lymphoproliferative disorders" after discontinuation of immunosuppressive treatment for autoimmune disease. Review of the literature. *Med Oncol* **26**, 1-9 (2009).

- 10 Panin, V. Y., Kehren, F., Michel, C. & Casey, M. Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Trans. Med. Imaging* **25**, 907-921 (2006).
- 11 Smithers, D. W. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). *Cancer Res.* **31**, 1869-1870 (1971).
- 12 Moon, S. H., Cho, S. K., Kim, W. S., Kim, S. J., Chan Ahn, Y., Choe, Y. S., Lee, K. H., Kim, B. T. & Choi, J. Y. The role of 18F-FDG PET/CT for initial staging of nasal type natural killer/T-cell lymphoma: a comparison with conventional staging methods. *J. Nucl. Med.* **54**, 1039-1044 (2013).
- 13 London, K., Cross, S., Onikul, E., Dalla-Pozza, L. & Howman-Giles, R. 18F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38**, 274-284 (2011).
- 14 Fueger, B. J., Yeom, K., Czernin, J., Sayre, J. W., Phelps, M. E. & Allen-Auerbach, M. S. Comparison of CT, PET, and PET/CT for staging of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Mol. Imaging Biol.* **11**, 269-274 (2009).
- 15 Tatsumi, M., Miller, J. H. & Wahl, R. L. 18F-FDG PET/CT in evaluating non-CNS pediatric malignancies. *J. Nucl. Med.* **48**, 1923-1931 (2007).
- 16 Hirata, K., Kobayashi, K., Wong, K. P., Manabe, O., Surmak, A., Tamaki, N. & Huang, S. C. A semi-automated technique determining the liver standardized uptake value reference for tumor delineation in FDG PET-CT. *PLoS One* **9**, e105682 (2014).
- 17 Song, M. K., Chung, J. S., Lee, J. J., Jeong, S. Y., Lee, S. M., Hong, J. S., Chong, A., Moon, J. H., Kim, J. H., Lee, S. M., Kim, S. J. & Shin, H. J. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* **104**, 1656-1661 (2013).
- 18 Kim, T. M., Paeng, J. C., Chun, I. K., Keam, B., Jeon, Y. K., Lee, S. H., Kim, D. W., Lee, D. S., Kim, C. W., Chung, J. K., Kim, I. H. & Heo, D. S. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer* **119**, 1195-1202 (2013).
- 19 Gallicchio, R., Mansueto, G., Simeon, V., Nardelli, A., Guariglia, R., Capacchione, D., Soscia, E., Pedicini, P., Gattozzi, D., Musto, P. & Storto, G. F-18 FDG PET/CT quantization parameters as predictors of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* **92**, 382-389 (2014).
- 20 Salloum, E., Cooper, D. L., Howe, G., Lacy, J., Tallini, G., Crouch, J., Schultz, M. &

- Murren, J. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J. Clin. Oncol.* **14**, 1943-1949 (1996).
- 21 Isasi, C. R., Lu, P. & Blaufox, M. D. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* **104**, 1066-1074 (2005).
 - 22 Song, M. K., Chung, J. S., Shin, H. J., Lee, S. M., Lee, S. E., Lee, H. S., Lee, G. W., Kim, S. J., Lee, S. M. & Chung, D. S. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann. Hematol.* **91**, 697-703 (2012).
 - 23 Minamimoto, R., Ito, K., Kubota, K., Morooka, M., Masuda-Miyata, Y., Hirai, R., Kitahara, H., Tanimura, A., Hagiwara, S. & Miwa, A. Clinical role of FDG PET/CT for methotrexate-related malignant lymphoma. *Clin. Nucl. Med.* **36**, 533-537 (2011).
 - 24 Ochi, N., Yamane, H., Yamagishi, T., Monobe, Y. & Takigawa, N. Methotrexate-induced lymphoproliferative disease: Epstein-Barr virus-associated lymphomatoid granulomatosis. *J. Clin. Oncol.* **31**, e348-350 (2013).
 - 25 Nguyen, B. D., Roarke, M. C. & McCullough, A. E. Methotrexate-induced and Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma of the spine: MR and PET/CT imaging. *Clin. Nucl. Med.* **33**, 208-210 (2008).
 - 26 Kim, C. Y., Hong, C. M., Kim, D. H., Son, S. H., Jeong, S. Y., Lee, S. W., Lee, J. & Ahn, B. C. Prognostic value of whole-body metabolic tumour volume and total lesion glycolysis measured on (1)(8)F-FDG PET/CT in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40**, 1321-1329 (2013).
 - 27 Sharma, P., Gupta, A., Patel, C., Bakhshi, S., Malhotra, A. & Kumar, R. Pediatric lymphoma: metabolic tumor burden as a quantitative index for treatment response evaluation. *Ann. Nucl. Med.* **26**, 58-66 (2012).