



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心サルコイドーシスのPET診断に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	古家, 翔
Description	配架番号 : 2625
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14504号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81520
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Sho_Furuya_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 古家 翔

学 位 論 文 題 名

心サルコイドーシスの PET 診断に関する研究

(Studies on the Diagnostic Usability of PET in Patients with Cardiac Sarcoidosis)

【背景と目的】

サルコイドーシスは眼、皮膚、リンパ節、心臓など全身に病変が生じる原因不明の非乾酪性肉芽腫性疾患である。その中でも心臓サルコイドーシス(cardiac sarcoidosis; CS)は心筋の線維化に伴う致死的な不整脈や突然の心停止などのリスクがある。日本ではCSがサルコイドーシス患者の死亡原因の第一位であるが、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法により心臓病変の進展抑制効果が期待されるため、早期診断と経口ステロイド治療が必要となる。CSではブドウ糖の誘導体である¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)を用いたpositron emission tomography (PET)が診断に有用であるが、心筋はエネルギー源としてブドウ糖と遊離脂肪酸(free fatty acid; FFA)を利用するため、FDGは心筋にも生理的に集積する。よって、生理的集積をCSへの集積と判定して偽陽性、CSへの異常集積を生理的集積と判定して偽陰性となるリスクがある。18時間以上の長時間絶食や低炭水化物食などが生理的集積の抑制に有効とされるが、検査前処置は確立していない。またステロイドはインスリン抵抗性を惹起し、高血糖、脂肪肝を誘導する。脂肪肝ではFDG集積が上昇することが報告されており、代謝変化に伴う臓器への集積変化の可能性がある。肝臓や血液プールの集積から算出した閾値を心臓代謝容積(cardiac metabolic volume; CMV)計測に使用する方法が提唱されているが、ステロイド治療に伴う肝臓や血液プールの集積の変化については報告されていない。CMVはSUVより予後を正確に反映すると報告されており、最適な閾値からCMVを算出することが求められる。本研究はPETを使用してサルコイドーシスを解析しており、以下の2章構成とした。

第1章では、FDGに代わるPET製剤として、低酸素組織に集積する¹⁸F-fluoromisonidazole (FMISO)を用いてサルコイドーシス病変の解析を行った。前述のとおりFDGの生理的集積は大きな課題であるが、FMISOは低酸素領域を有しない正常心筋には集積しない。また、肉芽腫の内部が低酸素となっていることを示唆する基礎的実験があるが、臨床研究は行われていなかった。こうした背景から、我々はFDG-PETをゴールドスタンダードとしてFMISO-PETによるCSの診断能を明らかにする研究を行った。第2章では、FDG-PETに戻り、撮影後の画像解析法の最適化、とくに病変と対照部の比を求めるための対照部として選ぶべき部位を探索した。具体的には、当院でステロイド治療を行ったCS症例を後ろ向きに集め、ステロイド内服前後で肝臓と下行大動脈のFDG集積を測定し、内服変化の変化を検討した。

【対象と方法】

第1章では、CSを疑われてFDG-PETを撮像する10人の患者に、別日にFMISO-PETを追加施行した。FDG-PETは標準プロトコルで行い、FMISO-PETには絶食等の前処置は行わなかった。視覚評価として、心臓病変は血液プール、心臓外病変は病変周囲と比較してFMISOの集積が陽性か判定した。定量評価として、組織放射能濃度を体重とトレーサー投与量で標準化したstandardized uptake value (SUV)の最大値(SUVmax)を算出した。また、代謝容積(metabolic volume; MV)を計測するために、まず対照領域として下行大動脈

の内腔に関心領域(volume of interest; VOI)を設置した。ついで、心筋において FDG が集積した部位に FMISO-PET 上に VOI を設置した。下行大動脈への集積を閾値として MV を計測した。FDG の異常集積を病変部位として、FMISO 陽性病変と陰性病変で SUVmax、MV の比較を行った。結果は中央値と四分位範囲で記載し、2 群間を Wilcoxon 検定で比較した。第 2 章では、当院で FDG-PET を撮像した CS 症例を対象にステロイド治療開始前後の FDG-PET で肝右葉と下行大動脈の内腔に VOI を設置し、SUV を測定した。肝臓の VOI は 30mm の球形で、手動法と自動法で設置した。VOI 内の SUV の平均値(SUVmean)と標準偏差(standard deviation; SD)から、SUVmean + 3SD を閾値に用いた。一方、下行大動脈の VOI は 10mm の球形で、手動で設置した後に SUVmax、SUVmean を測定した。求めた結果は平均±SD で記載し、治療前後の結果を t 検定で比較した。

【結果】

第 1 章では対象として 10 人中 9 人の患者が CS と診断された。9 人の患者では心筋に FDG の局所集積が見られ、うち 7 人が FMISO 集積陽性であった。逆に FDG 陰性例は全例 FMISO も陰性であった。したがって、心臓病変に対する FMISO の感度は 78%であった(陰性例が少ないため特異度は算出しなかった)。心臓外では 8 カ所のリンパ節病変、3 カ所の肺病変に FDG が集積した。これら 11 病変のうち、6 病変に FMISO の集積を認めた。心臓病変への FDG 集積は、FMISO 陽性群と陰性群で SUVmax: 9.9 (8.4-10.0) vs 7.3 (6.3-8.2) (p=0.36)と差がなかったが、心臓外病変へ FDG 集積は SUVmax: 17.6 (14.5-19.3) vs 6.1 (5.9-6.2) (p=0.006)と FMISO 陽性群で高かった。MV (mL)は FMISO 陽性群と陰性群で 111.3 (78.3-135.7) vs 6.4 (1.9-23.3) (p=0.0009)と、FMISO 陽性群で大きかった。第 2 章では、後ろ向きに集めた 38 名の患者において、治療前後の肝臓は SUVmax: 3.5 ± 0.4 vs. 3.8 ± 0.6 (p = 0.014)、SUVmean: 2.7 ± 0.3 vs. 3.0 ± 0.5 (p = 0.0065) と、いずれも治療後に上昇した。自動計測でも同様であった(SUVmean + 3SD; 3.5 ± 0.4 vs. 3.8 ± 0.6, p = 0.015)。一方、下行大動脈内腔は SUVmax: 2.2 ± 0.3 vs. 2.2 ± 0.4 (p=0.46)、SUVmean: 1.9 ± 0.3 vs. 2.0 ± 0.4 (p=0.56) と有意差がなかった。

【考察】

第 1 章では、FMISO がサルコイドーシス病変に集積することを確認できた。近年では FDG に代わる PET トレーサーが研究されているが、我々が使用した FMISO-PET の研究は報告されていない。サルコイドーシスでは、病変内の低酸素誘導因子(HIF-1 α)と血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の発現亢進が報告されており、今回の我々の結果と合わせて、CS 病変の少なくとも一部は低酸素を呈していることが示唆される。今後はサルコイドーシスの低酸素領域に、治療抵抗性や予後との関連があるかを明らかにする必要がある。

第 2 章では、ステロイド治療により肝臓の FDG 集積が増大するが下行大動脈内腔すなわち血液プールは変化しないことがわかった。機序としてはステロイド治療後に肝臓に沈着する中性脂肪が炎症を惹起し、炎症細胞が FDG を取り込んでいる可能性があるが、推察の域を出ない。今回の結果から、CMV を計測する場合、使用する参照閾値はステロイド治療の影響を受けない血液プールを用いることが適切であると考えられた。

【結論】

サルコイドーシスに FMISO が集積すること、FMISO は食事制限を行わない条件で正常心筋への生理的集積を示さないことを確認できたが、FDG の代用とできるかは今後さらなる検討が必要である。また、肝臓への FDG 集積はステロイド治療に伴って増加することがわかり、使用する参照閾値はステロイド治療の影響を受けない下行大動脈内腔から算出する方法が適切であると考えられた。