

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 渡邊 史郎

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))

【背景と目的】

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。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。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。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、悪性リンパ腫では特に多くの報告がされている。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。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。

【対象と方法】

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。全 26 例のうち、診断が異なっていた 4 例、追跡調査困難だった 5 例、FDG PET/CT 撮像前に MTX が中止されていた 2 例は除外した。最終的に 15 症例で検討を行った。全身を 16 の節性領域、9 の節外領域に分割し、評価可能とされた 207 の節性領域と 117 の節外領域について、FDG PET/CT と MDCT で悪性病変の有無を評価した。FDG PET/CT は核医学診断のトレーニングを行った医師 2 名、MDCT は放射線診断専門医 2 名で評価を行った。フォローアップで行った臨床的、画像検査から得られた参照標準と比較し、すべての領域について感度、特異度、正診率を算出した。

また、FDG PET の半定量的評価としてすべての症例で SUVmax、WBMTV、WBTLG を算出した。CR 群と non-CR 群で半定量評価項目と臨床項目を比較し MTX 中止後の自然寛解を予測できるかについて検討した。

【結果】

MTX-LPD 病変は 92/324 (28.4%) 領域で認められた。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%) であり、有意に FDG PET/CT が優れていた

($p < 0.002$)。

MTX 中止により 9 例が自然寛解に至った。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。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 SUVmax : 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。

【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 SUVmax、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 MTX-LPD の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。

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た。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ものの、しかしながら、我々の検討では、糖代謝活動性による MTX-LPD の予後アウトカムの予想は困難だと思われた。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、免疫能の評価が有用である可能性がある。

本研究は後方視的研究であり、一般化には限界がある。また、この疾患が比較的まれであることから、症例数が 15 例と少ない。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。

【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。

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。