

学位論文題名

Focal Uptake on  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography Images Indicates Cardiac Involvement of Sarcoidosis

(サルコイドーシスの心病変評価における  
 $^{18}\text{F}$ -FDG PET の有用性に関する検討)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】サルコイドーシスは原因不明の全身性炎症性疾患であり病理組織では非乾酪性肉芽腫を特徴とする疾患である。サルコイドーシスの致命率は低いとされているが、その心病変はうっ血性心不全や、突然死につながる心室性頻脈や伝導障害を引き起こすため予後不良因子とされている。ステロイド治療による有効性が報告されていることから、適切な治療につながる、より正確な心サルコイドーシスの早期診断が望まれる。

近年  $^{18}\text{F}$ -FDG PET は縦隔リンパ節、肺実質病変、腹部臓器などでサルコイド病変を描出することが可能であると報告されている。Brudin らは肺サルコイドーシスで  $^{18}\text{F}$ -FDG PET が活動性を示す可能性について報告した。心サルコイドーシスの病理組織像は多臓器のそれと類似しているため心病変に関しても  $^{18}\text{F}$ -FDG PET が評価に有用なのではないかと考えられる。

今回の研究ではサルコイドーシス患者とコントロールの間で  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の集積パターンを比較し  $^{18}\text{F}$ -FDG PET による心サルコイドーシス評価の可能性について検討した。

【対象と方法】32名のサルコイドーシス患者と30名の対照者について、最低6時間の絶食後に  $^{18}\text{F}$ -FDG PET を施行した。サルコイドーシス群では血液検査、心電図、心像超音波検査(心エコー)、 $^{67}\text{Ga}$  シンチ、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi(MIBI)シンチを施行した。

心筋への  $^{18}\text{F}$ -FDG 集積を抑制するため62名はすべて6時間以上の絶食下に撮像した。32名のサルコイドーシス患者は血糖、遊離脂肪酸、インスリン値を測定するため採血したあと185MBqの  $^{18}\text{F}$ -FDG を静注した。30名の対照者では血糖のみを測定し、同量の  $^{18}\text{F}$ -FDG を静注した。また心筋への生理的な  $^{18}\text{F}$ -FDG の取り込みを抑制するために50IU/kgのヘパリンを、すべてのサルコイドーシス患者および30名中6名の対照者に静注した。確実な効果を得るためにヘパリン投与15分後に  $^{18}\text{F}$ -FDG を静注した。 $^{18}\text{F}$ -FDG 静注45-60分後に3Dモードでデータを採取し、全身像および心筋を短軸像および垂直断面に再構成した。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET の画像は none, diffuse, focal, focal on diffuse の4つのパターンに分類した。noneパターンは心筋への集積を全く

認めないものとし、diffuse パターンは左室壁の輪郭が全周性にとらえられるものとした。focal パターンは限局した<sup>18</sup>F-FDG の集積が認められるもの、focal on diffuse パターンは前述の diffuse パターン上に focal な集積を認めるものとした。focal もしくは focal on diffuse パターンの例に関しては肉眼的にその集積部位を評価した。画像は 2 名の経験豊富な患者の情報を知らされていない核医学科医が個々に<sup>18</sup>F-FDG の集積を評価し、互いの評価が異なるときには第 3 の独立した観察者が評価した。

【結果】コントロール群では none が 16 名、diffuse が 14 名であった。それに対しサルコイドーシス群では 15 名が none、7 名が diffuse、8 名が focal で 2 名が focal on diffuse パターンを示した。focal および focal on diffuse パターンはサルコイドーシス群で特徴的であった( $p < 0.001$ )。32 名のサルコイドーシス患者で Ga シンチでは異常集積を認めず、<sup>99m</sup>Tc-MIBI では 4 名が異常集積を示した。心電図、心エコーでは統計学的有意に focal または focal on diffuse 群で異常所見の頻度が高く、ホルター心電図、<sup>99m</sup>Tc-MIBI シンチに関してもその傾向が認められた。さらに focal または focal on diffuse の 10 名中 5 名(50%)は心サルコイドーシスの診断の基準を満たしていたが、none または diffuse 群で診断基準を満たすものは存在しなかった。

厚生労働省の心サルコイドーシス診断の手引きに基づき 3 種の核医学検査の感度および特異度を検討したところ、<sup>18</sup>F-FDG PET の感度、特異度はそれぞれ 100%と 81.5%であり、<sup>67</sup>Ga、<sup>99m</sup>Tc-MIBI シンチと同等もしくはすぐれていると考えられた。

【考察】本研究では<sup>18</sup>F-FDG PET がサルコイドーシスの心病変を検出する上で有用であることを示した。<sup>67</sup>Ga シンチは心サルコイドーシスの診断および活動性評価に有効であると報告されているが、我々の検討では心筋に集積を示したものは見られなかった。<sup>67</sup>Ga シンチは全身の活動性のあるサルコイド病変を検出し得ると考えられているが、少なくとも今回の検討では心筋病変に関して検出感度は充分ではないと考えられた。一方、<sup>99m</sup>Tc-MIBI シンチでの集積の低下はサルコイドーシス例では心筋の線維化を示唆するものである。我々の研究では 2 例において<sup>18</sup>F-FDG PET で強い集積を認めた領域で、<sup>99m</sup>Tc-MIBI の集積低下を認めた。このような例では活動性の高い領域と線維化が同時に存在しているものと考えられる。また、<sup>18</sup>F-FDG の集積亢進と<sup>99m</sup>Tc-MIBI の集積低下が異なった部位で認められる例では活動性のある領域と線維化の領域が心筋の異なった部位に存在していると考えられた。<sup>18</sup>F-FDG は血流の存在しない部位には集積を認めないことから、この 2 種の核医学的アプローチの併用はサルコイドーシスの心病変を評価するために望ましい組合せであると考えられる。

【結語】、<sup>18</sup>F-FDG PET における局所的な集積亢進はサルコイドーシスに特徴的な所見である。<sup>18</sup>F-FDG の局所的な集積亢進は同部における活動性の炎症過程の存在を示唆するものであり、<sup>18</sup>F-FDG PET と<sup>99m</sup>Tc-MIBI の併用は心サルコイドーシスの活動性と病期の評価に有用であると考えられる。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 西 村 正 治

学 位 論 文 題 名

## Focal Uptake on $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography Images Indicates Cardiac Involvement of Sarcoidosis

(サルコイドーシスの心病変評価における  
 $^{18}\text{F}$ -FDG PET の有用性に関する検討)

サルコイドーシスは原因不明の全身性炎症性疾患であり病理組織では非乾酪性肉芽腫を特徴とする疾患である。サルコイドーシスの致命率は低いとされているが、その心病変はうっ血性心不全や、突然死につながる心室性頻脈、伝導障害を引き起こすため予後不良因子とされている。ステロイド治療による有効性が報告されていることから、適切な治療につながるより早期で正確な心サルコイドーシスの診断が望まれる。しかしながら心サルコイドーシスの診断を正確に得るにはいくつかの問題点が存在している。心筋生検は病理診断に至る唯一の方法であるが、病変は不均一に分布しており診断率はわずか 19%程度とされている。心電図、心エコー、心筋シンチはステロイド治療を必要とする高リスクの患者を指摘できる可能性があるが、その感度、特異度は必ずしも高くない。

近年  $^{18}\text{F}$ -FDG PET が縦隔リンパ節、肺実質病変、腹部臓器などでサルコイド病変を描出することが報告されている。Brudin らは肺サルコイドーシスで  $^{18}\text{F}$ -FDG PET が活動性を示す可能性について報告した。心サルコイドーシスの病理組織像は多臓器のそれと類似しているため心病変に関しても  $^{18}\text{F}$ -FDG PET が評価に有用なのではないかと考えた。

今回の研究ではサルコイドーシス患者とコントロールの間で  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の集積パターンを比較し  $^{18}\text{F}$ -FDG PET による心サルコイドーシス評価の可能性について検討した。

32名のサルコイドーシス患者と30名のコントロールについて、最低6時間の絶食後に  $^{18}\text{F}$ -FDG PET を施行した。サルコイドーシス群では血液検査、心電図、心像超音波検査、 $^{67}\text{Ga}$  シンチ、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi(MIBI) シンチを施行した。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET の画像を none, diffuse, focal, focal

on diffuse の4つのパターンに分類した。none パターンは心筋への集積を全く認めないものとした。その一方で diffuse パターンは左室壁の輪郭が全周性にとらえられるものとした。focal パターンは限局した  $^{18}\text{F}$ -FDG の集積が認められるもの、focal on diffuse パターンは前述の diffuse パターン上に focal な集積を認めるものとした。focal もしくは focal on diffuse パターンの例に関しては肉眼的にその集積部位を評価した。コントロール群では none が16名、diffuse が14名であった。それに対しサルコイドーシス群では15名が none、7名が diffuse、8名が focal で2名が focal on diffuse パターンを示した。focal および focal on diffuse パターンはサルコイドーシス群で特徴的であった( $p < 0.001$ )。32名のサルコイドーシス患者で Ga シンチでは異常集積を認めず、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI では4名が異常集積を示した。厚生労働省の心サルコイドーシス診断の手引きに基づき3種の核医学検査の感度および特異度を検討したところ、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET の感度、特異度はそれぞれ100%と81.5%であり、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI シンチよりもすぐれていると考えられた。

以上より、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET における局所的な集積亢進はサルコイドーシスに特徴的な所見であると考えられる。 $^{18}\text{F}$ -FDG の局所的な集積亢進は同部における活動性の炎症過程の存在を示唆するものであり、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI での集積低下は局所の線維化病巣を反映していると考えられる。したがって両シンチグラフィの併用は心サルコイドーシスの活動性と病期の評価に有用である。

審査にあたり、主査筒井教授から1) 臨床的な重症度と集積パターンの関連、2) focal パターンを示したもので無治療の経過観察で増悪、軽快した例があるか、3) 心筋炎との鑑別はどのように行うか、副査玉木教授から1) FDG 集積の機序について、2) 他の検査所見との関連、3) 症例提示した case A と case B の所見の評価についての質問があった。次いで、副査西村教授から1) 本研究に先立って報告された大阪市立大の論文との相違点、2) PET のみ陽性であった症例の経過、3) 今後の Ga シンチの評価、4) PET の集積部位の特徴、5) 病理での報告と集積パターンの比較に関する質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自験データと文献を引用して概ね適切に解答した。この論文は、多数例の患者を対象に心サルコイドーシスの診断における  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の有用性を客観的かつ正確に示し、かつ  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI との併用で病期も評価できる可能性を示した点で高く評価され、今後広く臨床応用されることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を世界に先駆けて報告したのものとして高く評価し、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。