

学位論文題名

# 心サルコイドーシス診断における<sup>18</sup>F-FDG PET と MRI の役割に関する研究

## 学位論文内容の要旨

サルコイドーシスは全身性の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫病変を主徴とする原因不明の疾患である。一般に予後は良好だが、心病変合併例ではうっ血性心不全、心室頻拍、刺激伝導障害等によって突然死を来たす場合がある。心病変は臨床的にはサルコイドーシスの5%にしか認められないとされるが、最近の本邦の報告では心病変はサルコイドーシス関連死の原因の85%を占めるとされている。しかし、実際には心病変を早期に確定診断することは困難な場合が多い。最近、比較的新しい画像検査法である<sup>18</sup>F-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography (<sup>18</sup>F-FDG PET)と Magnetic Resonance Imaging (MRI)が心サルコイドーシスの診断に有用であるという報告が発表されている。そこで、我々はこれらの有用性を検証する目的で以下の2つの臨床研究を行った。

研究1「心サルコイドーシスの診断における<sup>18</sup>F-FDG PETの有用性と、<sup>18</sup>F-FDG PET陽性例の臨床的特徴の検討」

【背景】心サルコイドーシスの診断における<sup>18</sup>F-FDG PETの役割については我々の報告を含めてすでにいくつかの報告がある。しかし、対象患者数も少なく検討内容も十分とは言えない。

【目的】多数例を対象として<sup>18</sup>F-FDG PETの心サルコイドーシス診断における有用性を検討する。さらに、<sup>18</sup>F-FDG PET陽性例の臨床的特徴を<sup>18</sup>F-FDG PETによる全身他臓器の検索結果も含めて検討する。

【方法】サルコイドーシス53症例に対し<sup>18</sup>F-FDG PETを含む精査を行った。<sup>18</sup>F-FDGの心筋への集積を‘Focal’パターン、‘Focal on diffuse’パターン(上記2つ<sup>18</sup>F-FDG PET陽性群)、『None』パターン、『Diffuse』パターン(上記2つ<sup>18</sup>F-FDG PET陰性群)の4つに分類した。また、心臓以外の臓器に関しても集積の有無を評価した。罹患臓器を<sup>18</sup>F-FDG PETの結果を含めて総合的に判断した。

【結果】<sup>18</sup>F-FDG PET陽性群は24名で、同陰性群は29名であった。「診断の手引き」をゴールドスタンダードにすると53例中12例が心サルコイドーシスと診断され、<sup>18</sup>F-FDG PETの診断感度と特異度はそれぞれ100%と71%であった。同陽性群と陰性群の比較で、罹患臓器数に関しては同陽性群(2.9±1.3)で、陰性群(1.8±1.3)より有意に多く、具体的な罹患臓器としては同陽性群で胸郭内リンパ節病変(p=0.02)及び、胸郭外リンパ節病変(p<

0.01)が有意に多かった。血清ACEが正常範囲(8.3~21.5 IU/l)を超えていたのは同陽性群の23例中11例だったが、陰性群では28名中0名だった( $p<0.01$ )。

【考案】「診断の手引き」をゴールドスタンダードにすると $^{18}\text{F}$ -FDG PETの感度は高く、特異度は低い、これは $^{18}\text{F}$ -FDG PETは従来の検査方法では検出できない早期の心サルコイドーシス病変を描出している可能性があると考えられた。同陽性群では胸郭内・胸郭外リンパ節病変が陰性群に比べて有意に多かった。また、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET陽性群は陰性群と比べ有意に血清ACEが高く、これらは $^{18}\text{F}$ -FDG PETによって心病変ありとされたサルコイドーシス症例では心臓以外にも広く病変が分布していることを示唆した。

【結語】サルコイドーシス53例を対象とした多数例での検討でも $^{18}\text{F}$ -FDG PETの感度が高いことが再確認され、 $^{18}\text{F}$ -FDG PETが他の検査では検出できない早期病変を検出している可能性があると考えられた。

## 研究2 「サルコイドーシスにおける $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRI併用の有用性についての検討」

【背景】 $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRIは共に心サルコイドーシス診断に有用であると考えられるが、これらの併用による臨床的有用性についての系統的な報告はない。

【目的】サルコイドーシス患者を対象に $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRIを同時期に行い、併用することによって得られる臨床的な価値について検討した。

【方法】サルコイドーシス症例のうち、12誘導心電図、ホルター心電図、心エコーにより心病変の合併が疑われた連続21症例に対して $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRIを含めた心精査を行った。また、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET及びMRI所見と血清ACEを含めた血液データを比較検討した。 $^{18}\text{F}$ -FDG PETは研究1と同様に行った。MRIはT2強調画像における高信号と遅延造影MRIにおけるdelayed enhancement (DE)を異常と判断した。

【結果】「診断の手引き」をゴールドスタンダードにすると21例中8例が心サルコイドーシスと診断され、診断の感度と特異度は $^{18}\text{F}$ -FDG PETはそれぞれ87.5%と38.5%であり、MRIはそれぞれ75%と76.9%であった。 $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRIの結果を比較すると21例中16例は少なくともどちらか一方の検査で異常を認めた。両検査で異常を認めた8例は全例で異常所見の分布が異なっていた。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET陽性群は血清ACEが高値を示したが、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET陰性群では示さなかった。MRIの異常所見の有無と血清ACEとの間に関係は認めなかった。

【考案】心サルコイドーシスの診断において $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRIが共に高い感度を有することが示された。 $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRIの異常所見の分布は異なっており、両検査が異なる病理学的な変化を捉え、併用することで心サルコイドーシスの診断率の向上やより包括的な心病変評価が可能となる可能性がある。

【結語】 $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRIを併用することで心サルコイドーシスの診断率の向上やより包括的な心病変評価が可能となりうると考えられた。

【総括】 $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRIは共に心サルコイドーシスの診断感度が高い検査である。 $^{18}\text{F}$ -FDG PETは特に早期病変の検出において優れている可能性がある。また、MRIは $^{18}\text{F}$ -FDG PETで描出されない病変を検出するため両検査の併用は有用であると考えられる。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 西 村 正 治

副 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 玉 木 長 良

## 学位論文題名

# 心サルコイドーシス診断における<sup>18</sup>F-FDG PET と MRI の役割に関する研究

心サルコイドーシスはうっ血性心不全、心室頻拍、房室ブロックの原因になり時に致死である。早期よりステロイド治療を行うことで予後が改善する症例もあり、早期診断が重要である。心筋生検は組織診断をつける唯一の方法であるが、診断陽性率は臨床的に強く心サルコイドーシスが疑われる症例の約 20%に過ぎず、またリスクも高いことが問題である。最近、比較的新しい画像検査法である <sup>18</sup>F-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography (<sup>18</sup>F-FDG PET) と Magnetic Resonance Imaging (MRI) が心サルコイドーシスの診断に有用であるという報告が発表されている。そこで、これらの有用性を検証する目的で以下の 2 つの臨床研究を行った。

研究 1 「心サルコイドーシスの診断における <sup>18</sup>F-FDG PET の有用性と、<sup>18</sup>F-FDG PET 陽性例の臨床的特徴の検討」

研究 2 「サルコイドーシスにおける <sup>18</sup>F-FDG PET と MRI 併用の有用性についての検討」

研究 1 では、53 例のサルコイドーシス患者を対象に厚生省「心臓サルコイドーシス診断の手引き」に基づく心精査と <sup>18</sup>F-FDG PET を行った。「診断の手引き」を基準にすると 12 例が心サルコイドーシスあり、41 例は心サルコイドーシスなしと診断された。<sup>18</sup>F-FDG PET 陽性群は 24 名で、陰性群は 29 名であった。<sup>18</sup>F-FDG PET の感度と特異度はそれぞれ 100% と 71% であった。<sup>18</sup>F-FDG PET 陽性群と陰性群の比較で、性別、年齢、罹病期間については有意差を認めなかった。血清 ACE は <sup>18</sup>F-FDG PET 陽性群は 11 例 (47.8%) が異常高値を示したが、陰性群では高値を示した例はいなかった (0%) (p<0.01)。罹患他臓器に関しては同陽性群で胸郭内リンパ節病変、胸郭外リンパ節病変が有意に多かったが、その他の臓器に関しては有意差を認めなかった。

研究 2 では 12 誘導心電図、ホルター心電図、心エコーにより心サルコイドーシスが疑われた連続 21 症例に対して <sup>18</sup>F-FDG PET と MRI を行った。21 例中 8 例が「診断の手引き」により心サルコイドーシスと診断され、13 例は疑い例であった。<sup>18</sup>F-FDG PET 陽性は 15 例、陰性は 6 例であった。MRI は 9 例で異常所見を認め、12 例は異常を認めなかった。<sup>18</sup>F-FDG PET の感度、特異度はそれぞれ 87.5%、38.5% であり、MRI はそれぞれ 75%、76.9% であった。<sup>18</sup>F-FDG PET と MRI の結果を比較すると <sup>18</sup>F-FDG PET 単独陽性例が 7

名、MRIの単独陽性例が1名、両検査で異常を認めた例は8例、どちらも陰性であった例は5例であった。両検査で異常を認めた8例は全例で異常所見の分布が異なっていた。

$^{18}\text{F}$ -FDG PET 陽性で「診断の手引き」を満たさない症例は偽陽性の可能性も否定はできないが、早期病変を検出している可能性が考えられた。実際に $^{18}\text{F}$ -FDG PETの異常所見が他の画像検査に先行していた症例を経験した。 $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRIの両方で異常を認めた症例は全例で異常所見の分布が異なっていたが、これは両検査は撮像原理が異なっているためであると考えられた。MRIは $^{18}\text{F}$ -FDG PETで捉えることのできない線維化病変を検出することができ、互いに相補的な役割があると考えられた。両検査を併用することで心サルコイドーシスの多彩な病理学的な変化を捉えやすくなり、より包括的な心病変評価が可能になると考えられた。

審査にあたり、副査筒井教授より1) 臨床的に $^{18}\text{F}$ -FDG PET、MRIを併用することの利点、2) MRIでdelayed enhancementを示した症例のステロイド投与の反応性についての質問があり、副査玉木教授より1)  $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRIの異常所見の場所について、2) 異常所見の場所と心電図異常との関連について、3) MRIのdelayed enhancementと心筋血流シンチとの関連について質問があった。主査の西村教授から今後の研究計画の方向性についての質問があった。申請者はこれらの質問について、自験データと文献を引用して概ね適切な回答を行った。今回の研究1は心サルコイドーシス診断に $^{18}\text{F}$ -FDG PETを用いた研究としては対象数が最も多く、研究2は心サルコイドーシスの診断に $^{18}\text{F}$ -FDG PETとMRIを併用した世界で初めての系統的な研究としていずれも高く評価され、今後の心サルコイドーシスの早期診断、詳細な病変評価につながることを期待される。

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。