

令和 6 年 4 月 21 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07597

研究課題名（和文）関節リウマチの治療効果判定および治療介入予測を目指したPET研究

研究課題名（英文）Response assessment using PET in rheumatoid arthritis

研究代表者

木村 成秀（KIMURA, Naruhide）

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40403787

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：関節リウマチは滑膜の炎症と細胞増殖を主病態とする全身性疾患である。PET検査は全身の病変を一度に評価可能であり、18F-FDGは炎症活動性を評価することができる薬剤である。関節リウマチの治療に伴う合併症としてメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患（methotrexate-associated lymphoproliferative disorder; MTX-LPD）がある。18F-FDG PETを用いて治療介入の必要性を予測できるかどうかを検討した。その結果、18F-FDG PETはMTX中止後の自然退縮を予測できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチは滑膜の炎症と細胞増殖を主病態とする全身性疾患である。PET検査は全身を一度に評価することができる画像検査である。18F-FDGが腫瘍PET検査として主に悪性腫瘍の診断や治療効果判定に用いられるが、18F-FDGは腫瘍細胞に特異的に集積する薬剤ではなく、炎症細胞にも集積がみられる。今回、関節リウマチ患者における18F-FDG PET検査の有用性を検討した。特に関節リウマチの治療に伴う合併症であるMTX-LPDにおいて、その有用性が示された。

研究成果の概要（英文）：Rheumatoid arthritis is a systemic disease characterized by inflammation and cell proliferation of the synovial membrane. 18F-FDG is a drug that can evaluate inflammatory activity, while PET scans can evaluate lesions throughout the body at once. Methotrexate-related lymphoproliferative disease (MTX-LPD) is a complication of treatment for rheumatoid arthritis; we investigated whether 18F-FDG PET could predict the need for therapeutic intervention. The results suggest that 18F-FDG PET may predict spontaneous regression after discontinuation of MTX.

研究分野：PET分子イメージング

キーワード：関節リウマチ PET検査 間質性肺炎

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは滑膜の炎症と細胞増殖を主病態とする全身性疾患である。治療効果判定は一般的に赤沈や CRP 等の炎症を反映する血清学的検査と関節の痛みや腫れ等の臨床所見で行われる。しかし、血清学的検査は小関節の病変のみでは異常を認めないことが多く、過小評価(偽陰性)が問題となる。また、滑膜の細胞増殖能を評価する特異的な血清学的検査はない。臨床所見は局所の評価であり、全身の疾患活動性は評価できない。さらにプレクリニカルな病変については評価が困難である。これら問題点を解決するため、全身の炎症と細胞増殖を特異的かつ高感度に評価できるようなバイオマーカーが求められている。

PET 検査は全身を一度に評価することができる画像検査である。最も広く使用されている薬剤は糖代謝を評価する ^{18}F -FDG であり、腫瘍 PET 検査として主に悪性腫瘍の診断や治療効果判定に用いられるが、 ^{18}F -FDG は腫瘍細胞に特異的に集積する薬剤ではなく、炎症細胞にも集積がみられる。その性質を利用して炎症の活動性を評価する炎症 PET 検査の研究が注目され、我々はサルコイドーシスや高安動脈炎、多発性筋炎/皮膚筋炎、IgG4 関連疾患などの全身性炎症性疾患において ^{18}F -FDG PET が治療効果判定に有用である事を報告している(Eur J Hybrid Imaging. 2021. Okuda H, et al. Jpn J Radiol. 2010. Nishiyama Y, et al.)。そして、 ^{18}F -FDG を不明熱診断に応用する先進医療に加わり、炎症 PET 検査の普及に務めている。

^{18}F -FLT は核酸代謝を通じて細胞増殖能を評価できる薬剤であり、腫瘍の悪性度評価や治療効果判定における有用性を報告している(Ann Nucl Med. 2017, Mitamura K, et al. Clin Nucl Med. 2015, Yamamoto Y, et al. J Nucl Med. 2012, Yamamoto Y, et al.)。 ^{18}F -FLT も ^{18}F -FDG と同様に腫瘍に特異的な薬剤ではなく、我々は ^{18}F -FLT が炎症性肉芽腫性疾患であるサルコイドーシス病変にも集積することを明らかにした(EJNMMI Res. 2017. Norikane T, et al.)。

関節リウマチの治療に伴う合併症である MTX-LPD は死亡原因にもなりうる重篤な合併症の一つである。治療はメトトレキサートの休薬が第一選択となるが、寛解に至らず化学療法による治療介入が必要になる場合も少なくない。治療介入の必要性を予測することが臨床的に重要な課題であるが、その評価方法についての研究報告はほとんど見られない。

2. 研究の目的

関節リウマチは滑膜の炎症と細胞増殖を主病態とする全身性疾患である。PET 検査は全身の病変を一度に評価可能であり、 ^{18}F -FDG は炎症活動性を評価することができる薬剤である。本研究では関節リウマチの治療効果判定において ^{18}F -FDG PET を用いた全身評価が有用であるかどうかを検討する。関節リウマチの治療に伴う合併症としてメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患(methotrexate-associated lymphoproliferative disorder; MTX-LPD)がある。併せて、 ^{18}F -FDG PET を用いて治療介入の必要性を予測できるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

関節リウマチと診断され ^{18}F -FDG PET 検査を行った患者を対象とした。撮影は当院に設置されている PET/CT 装置を用いた。 ^{18}F -FDG は 3.7MBq/kg を静脈内投与し、60 分後に全身像を撮影した。半定量的指標は SUV(standardized uptake value) MTV(metabolic tumor volume) TLG(total lesion glycolysis) を求めた。

4. 研究成果

(1) ^{18}F -FDG PET によるメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の自然退縮予測について

メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) はメトトレキサート (MTX) 中止により自然退縮する特徴がある。自然退縮の予測因子として ^{18}F -FDG PET が MTX 中止後の自然退縮予測が可能か検討した。MTX 投与中に LPD を発症し、 ^{18}F -FDG PET 検査が施行された関節リウマチ患者 24 名を対象とした。MTX 中止により自然退縮した群 (SR 群) と、自然退縮しないまたは増大したため化学療法を施行した群 (CTx) の 2 群に分類した。SR 群は 15 例、CTx 群は 9 例であった。SUV には SR 群と CTx 群で有意差を認めなかったが、MTV と TLG は有意差を認め、SR 群が CTx 群と比べ有意に低値を示した。MTX-LPD において ^{18}F -FDG PET の MTV、TLG は MTX 中止後の自然退縮を予測できる可能性が示唆された。

(2) 関節リウマチ患者における間質性肺炎の活動性と ^{18}F -FDG PET の関連

関節リウマチ患者では間質性肺炎を合併することがあり、その活動性と ^{18}F -FDG PET の関連を検討した。対象は ^{18}F -FDG PET を施行した関節リウマチ患者 13 名と肺疾患のないコントロール 13 名である。 ^{18}F -FDG PET の評価は、患者群では間質性肺炎部の SUV_{max} と正常肺の SUV_{mean} を測定した。コントロール群では正常肺の SUV_{mean} を測定した。患者群では PET 指標と %FVC、血液検査 (KL-6、LDH、CRP) との関連を調査した。結果では、患者群とコントロール群の正常肺 SUV_{mean} に有意差は見られなかった。患者群の間質性肺炎部の SUV_{max} は %FVC との間に有意な負の相関、KL-6 との間に有意な正の相関が見られた。患者群の正常肺 SUV_{mean} と血液・呼吸機能検査との間にはいずれも有意な相関は見られなかった。関節リウマチ患者における間質性肺炎の活動性と ^{18}F -FDG SUV_{max} の間に関連が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kameda T, Yamamoto Y, Mitamura K, Norikane T, Dobashi H, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 FDG-PET/CT imaging parameters for predicting spontaneous regression of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15367
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-19727-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 奥田花江、山本由佳、西山佳宏
2. 発表標題 関節リウマチ患者における間質性肺炎の活動性とFDG PETの関連
3. 学会等名 日本核医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥田花江、山本由佳、西山佳宏
2. 発表標題 FDG PETによるメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の自然退縮予測
3. 学会等名 第55回日本核医学会中国・四国地方会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	三田村 克哉 (MITAMURA Katsuya) (20715081)	香川大学・医学部附属病院・病院助教 (16201)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山本 由佳 (YAMAMOTO Yuka) (30335872)	香川大学・医学部・准教授 (16201)	
研究分担者	西山 佳宏 (NISHIYAMA Yoshihiro) (50263900)	香川大学・医学部・教授 (16201)	
研究分担者	土橋 浩章 (DOBASHI Hiroaki) (50380176)	香川大学・医学部・准教授 (16201)	
研究分担者	則兼 敬志 (NORIKANE Takashi) (90623223)	香川大学・医学部・助教 (16201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関