

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 06 月 20 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591362

研究課題名（和文）FDG-PET による関節・椎体の炎症性疾患診断の開発：

前向きおよび後ろ向き研究

研究課題名（英文）A study for the diagnosis of inflammatory diseases of joint and spine using FDG-PET; prospective and retrospective studies

研究代表者

窪田和雄（KUBOTA KAZUO）

国立国際医療研究センター病院 放射線診療部核医学室 医長

研究者番号：40161674

研究成果の概要（和文）：FDG-PET による関節・椎体の炎症性疾患の診断について調べた。健康者における関節の加齢変化を調べた結果、加齢変化はわずかで、疾患とは明らかに区別できる FDG-PET 所見であった。リウマチ性多発筋痛症では、坐骨結節、大転子、腰椎棘突起への FDG 集積が PMR の特徴であった。血清陰性関節炎（強直性脊椎炎 SpA）との鑑別について調べた結果、仙腸関節炎の所見は SpA に特徴的だが他の所見は PMR と大差ないことが判明した。

研究成果の概要（英文）：We have studied FDG-PET/CT finding of inflammatory diseases of joint and spine. Normal aging effects on the FDG uptake by joints were found to be as minimum as not interfering the diagnosis of disease joints. Polymyalgia rheumatic (PMR) has showed increased FDG uptake in ischial tuberosities, greater trochanters, and lumbar spinous processes characteristically. For the differential diagnosis of seronegative spondyloarthritis (SpA) from PMR, FDG uptake by sacroiliac joints was important.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	100,000	30,000	130,000
-年度	-	-	-
-年度	-	-	-
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 放射線科学

キーワード：核医学（PET を含む）

### 1. 研究開始当初の背景

FDG-PET による腫瘍診断は、臨床的な価値が認識され、普及した。一方、FDG は腫瘍細胞だけでなく炎症細胞にも集積する（Kubota,JNM1992）。これは腫瘍診断においては、邪魔者でしかないが、これを積極的に利用し、活動性の炎症病巣を FDG-PET で診断しようという研究が、近年注目されるようになった。ヨーロッパを中心に、不明熱の原因病

巣検索などでいくつかの論文が発表された。これらの中で、PET/CT により、全身の病巣検索、活動性の病巣を適切に検出する鋭敏な機能診断という CT/MRI とは異なる特徴が、発揮され、良好な成績が目目をあび、さまざま炎症性疾患への応用への期待が高まった。

リウマチ性関節炎の FDG-PET 診断は、患者数の多さを背景に、いくつかの先行研究がある。リウマチ患者の手の指の関節など、最も

頻度の高い病巣への FDG 集積の特徴が詳細に調べられ、FDG 集積がリウマチによる滑膜炎の炎症をよく反映していること、治療に反応して集積が低下することが明らかにされた。我々は、既知のリウマチ患者の PET-CT による全身の大関節の評価を行い、炎症指標の CRP と FDG 集積に高い相関があること、環軸関節など High Risk な病巣を早期発見ができることを報告した (Kubota 2009)。しかし、これまでの研究はすべて臨床診断のついた、既知の患者についての評価であった。

実際の臨床では、手足・腰・背中の中関節痛を訴える患者は多く、診断基準などに合致せず専門家でも診断に悩む症例は少なくない。これらの患者の診断に PET が貢献し、診断精度が向上し、早期診断ができれば、リウマチや強直性脊椎炎では新しい生物学的製剤により大きな治療効果が期待できる。即ち、強力な治療の出現により、診断精度の向上や早期診断が予後の改善につながると期待されている。

しかし、診断未知の患者の PET では、骨・関節の退行変性部に FDG が集積し、さらに腱附着部炎や椎体炎、椎間関節炎、さらには弾性繊維腫など様々な病態に紛らわしい FDG 集積が見られる。これらの種々の関節・椎体の炎症への FDG 集積は、どこまでが非特異的な所見で何が特異的な所見なのか、識別は容易ではない (図 2)。リウマチ性関節炎と強直性脊椎炎は PET 画像で区別できるのか、腱附着部炎はどこまでが有意なのか、感染性椎体炎と非特異的な椎体炎の違いなどについて、核医学診断学の視点で組織的に調べられたことはなく、未知の領域である。

## 2. 研究の目的

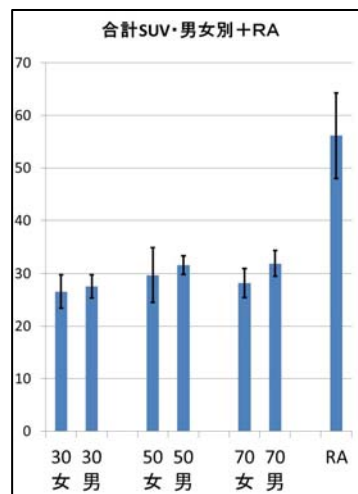
FDG-PET により、関節および椎体の炎症性疾患について、非特異的な所見と疾患ごとの特徴的な所見の違いを解明し PET による画像診断法を開発する。このために、臨床的に症状があり、リウマチや強直性脊椎炎、椎体炎などの関節疾患が疑われた患者と、対象として症状の無い肺結核影やがん検診の患者の FDG-PET を比較し、非特異的な退行変性や腱附着部炎と本物の疾患をどのように区別すればよいのかを前向きに調査し、解明する。また、既知のリウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、感染性脊椎炎の患者の FDG-PET について後ろ向きの解析をおこない、各疾患ごとの特徴を明らかにする。

## 3. 研究の方法と研究成果

### 1) 正常の関節加齢の研究

これまで FDGPET によるリウマチなど関節炎の診断を報告してきたが、正常加齢変化の範囲と疾患の違いが不明確であった。目的：健常者における関節・腱附着部の FDG 集積が加齢によりどの程度変化するかを調べ、疾患との違いを明らかにすること。方法：症状がなく病的所見がないと診断された 30 歳台、50 歳台、70 歳台の人間ドックや脳研究などのボランティアの FDGPET 画像の関節・腱附着部の SUV を測定し、年齢による変化を調べた。結果：胸鎖関節や、頸椎、胸椎の椎間関節、仙腸関節の加齢変化は乏しかった。肩甲下極や腸骨陵の腱附着部にも正常者では所見がなかった。肩関節周囲、股関節周囲、大転子、坐骨結節、腰椎椎間関節は高齢者で集積が高くなる傾向があった。関節・腱附着部 20 か所の合計 SUV を見ると、男性の 30 歳代と 50 歳代で有意差があったが、他には有意差はなく、リウマチ性関節炎の患者と比べると大差があった。

結論：関節・腱附着部の PET 所見の正常加齢に伴う変化は、荷重部位などを中心に軽度の所見が見られる。しかし、疾患における病的な所見とは、明らかな差がある場合が大半である。



### <図説明>

全身の関節 20 か所の SUV 値の合計を示す。30代、50代、70代男女の比較では、男の30代と50代に有意差があった。しかし RA とは大差があった。

### 2) 感染性脊椎炎の研究

感染性脊椎炎の診断における FDGPET /CT の臨床的影響 (クリニカルインパクト) を評価することを目的に研究を行った。

29 人の感染性脊椎炎 (結核性脊椎炎 9 人、化膿性脊椎炎 20 人) の FDGPET/CT 検査所見とその臨床的影響を後ろ向きに調べた。

FDGPET/CT で 42 病変が検出された。感染性椎体炎の治療に有用な影響を与えた場合 (抗生剤治療の開始、延長、あるいは手術の決断) を強いインパクトとし、新しい情報が得られ

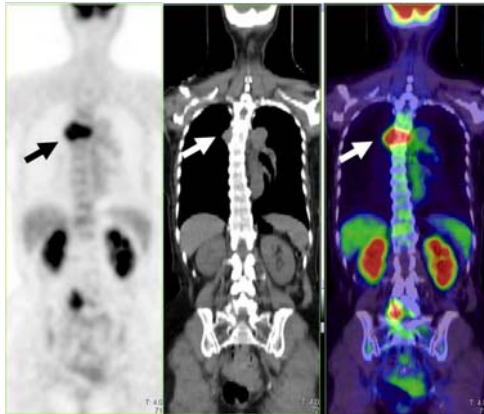
でも治療方針に影響を与えない場合を弱いインパクトとした。感染症の治療に影響を与えるような新しい情報が得られなかった場合を、インパクトなしとした。

52% (29人中15人) で FDGPET/CT は強いインパクトを与えた。主治医が認識していなかった10人の脊椎炎、1名のグラフト感染を検出し、これらの患者では抗生剤の治療期間が延長された。5人の結核性椎体炎の患者では、3人の患者で FDGPET/CT は生検部位を確認するのに用いられ、2名の患者で手術部位の決定に用いられ有用であった。

結論として、FDGPET/CT は感染性椎体炎の検出に有用で、高いクリニカルインパクトを与えることがわかった。

<図2説明>

化膿性椎体炎の症例。椎体炎へのFDG集積は、結核性のほうが高かった。



椎体炎原因	Mean & SD, SUVmax
結核性椎体炎	9.68±5.75 n=15
化膿性椎体炎	5.59±2.30 n=28

P<0.017

### 3) リウマチ性多発筋痛症の研究

リウマチ性多発筋痛症のFDGPET所見の特徴を調べるため、未治療のリウマチ性多発筋痛症17人、コントロールとして慢性関節リウマチ11人、その他のリウマチ性疾患6名のFDG-PET/CTを撮影した。大関節、滑液胞、大血管、棘突起や椎間関節などへのFDG集積を、SUV値および0~4までのスコアによる視覚評価で調べた。PETの大血管の画像は、7つの区域に分けた時のスコアの合計で評価した。

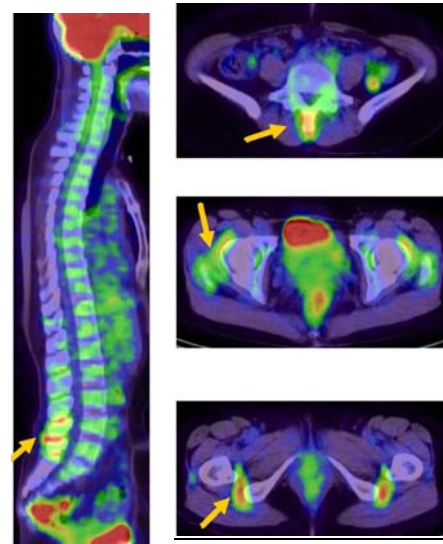
リウマチ性多発筋痛症(PMR)の患者では、坐骨結節、大転子、腰椎棘突起に高いFDG集積が見られた。2か所あるいは3カ所以上が陽性的場合、コントロールと比較した時のPMR診断の感度は85.7%、特異度は88.2%だった。肩関節や股関節への集積所見は特異性が低かった。また、17名中2名では大動脈や鎖骨下動脈に集積があったが症状はなく、PMRに動

脈炎が合併しやすいという既知の知見に合致するものであった。典型的な所見を示した例では、治療後に所見が消失し、活動性を反映することが示唆された。

これにより、リウマチ性多発筋痛症のFDG-PET所見をあらたに解明することができ、今後の診断の一助として活用できるものと考えられる。

<図3説明>

坐骨結節、大転子、腰椎棘突起へのFDG集積がPMRの特徴である。



### 4) 強直性脊椎炎と他疾患の鑑別の研究

血清陰性関節炎(強直性脊椎炎 SpA)とリウマチ性多発筋痛症(PMR)、リウマチ性関節炎(RA)のFDGPET/CT所見を比較し、特徴的な所見は何か、画像が鑑別に役立つかどうかを評価した。

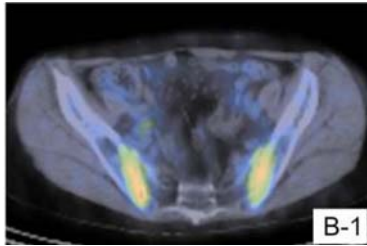
2006-2011年に当院に入院した患者、SpA21人、PMR16人、RA16人計53人について評価した。坐骨結節、大転子、棘突起、椎体、および仙腸関節へのFDG集積をSUVmaxおよび集積スコアを用いて評価した。

坐骨結節へのFDG集積(SUVmax)は、PMRが、SpAおよびRAよりも有意に高かった。大転子および棘突起へのFDG集積(SUVmax)も、PMRが、RAよりも有意に高かった。仙腸関節へのFDG集積(SUVmax)は、SpAが、PMRあるいはRAよりも有意に高かった。椎体の集積は各グループ間で有意差がなかった。FDG集積スコアも同様の結果だった。仙腸関節炎では、20%(3/15)の患者さんにFDGPET/CT所見と一致するX線所見がみられた。しかしMRIでは57%(4/7)の患者さんにPET/CTと一致する所見が見られた。

FDGPET/CTは、坐骨結節・大転子・棘突起の炎症を検出してPMRとRAを鑑別することが



できる。しかし SpA と PMR を区別することはできない。FDGPET/CT 所見は、SpA と RA、および PMR を区別することができ、仙腸関節炎の早期診断に有用である。



< 図 4 > 典型的な SpA の仙腸関節炎

#### 4. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Ito K, Kubota K, Morooka M, Hasuo K, Kuroki H, Mimori A. Clinical impact of (18)F-FDG PET/CT on the management and diagnosis of infectious spondylitis. Nucl Med Commun. 2010;31(8):691-8.
2. Kubota K, Ito K, Morooka M, Minamimoto R, Miyata Y, Yamashita H, Takahashi Y, Mimori A. FDG PET for rheumatoid arthritis: basic considerations and whole-body PET/CT. Ann N Y Acad Sci. 2011 Jun;1228:29-38.
3. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamimoto R, Morooka M, Ito K, Kano T, Kaneko H, Takashima H, Mimori A. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. Mod Rheumatol. 2012 Sep;22(5):705-11.
4. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamimoto R, Morooka M, Kaneko H, Kano T, Mimori A. Similarities and differences in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings in spondyloarthropathy, polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2013 Mar;80(2):171-7.
5. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, Mimori A. Inflammation surrounding the vertebral spinous processes as spondylarthritis in Behçet's disease. Mod Rheumatol. 2012 Jul 14. [Epub ahead of print] PMID: 22797948
6. Ito K, Minamimoto R, Morooka M, Kubota K. A case of gouty arthritis to tophi on 18F-FDG PET/CT imaging. Clin Nucl Med. 2012 Jun;37(6):614-7.

[学会発表] (計 5 件)

1. 窪田和雄、南本亮吾、諸岡都、岡崎百子、伊藤公輝、宮田陽子、三本拓也、佐藤敬。“関節・腱付着部の FDG 集積：健常人の加齢変化について。”第 51 回日本核医学会，2011 年 10 月 27-29 日、つくば。
2. 山下裕之、窪田和雄、高橋裕子、金子礼志、三森明夫。18F-FDG-PET/CT で同定されたリウマチ性多発筋痛症における腱付着部炎の重要性。第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2011 年 7 月 17-20 日神戸。
3. 山下裕之、窪田和雄、高橋裕子、金子礼志、狩野俊和、三森明夫。血清陰性脊椎関節炎、リウマチ性多発筋痛症、関節リウマチの 3 疾患における FDG-PET/CT 画像所見の類似点と相違点。第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2012 年 4 月 26-28 日東京。
4. 山下裕之。関節リウマチ、リウマチ性多発筋痛症、血清陰性脊椎関節炎の 3 疾患における FDG-PET/CT 画像所見の特徴。PET サマーセミナー in 信州、2012 年 8 月 31-9 月 1 日松本
5. Kazuo Kubota. FDG-PET for Imaging of Inflammation. SNM 2012 Mid-Winter Meeting 1/26-29 2012 Orland, Florida USA.

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

窪田和雄 (KUBOTA KAZUO)

国立国際医療研究センター病院 医長  
研究者番号：40161674

(2) 連携研究者

諸岡都 (MOROOKA MIYAKO)

国立国際医療研究センター病院 医師  
研究者番号：90535775

伊藤公輝 (ITO KIMITERU)

国立精神神経センター 医師  
研究者番号：40602074

山下裕之 (YAMASHITA HIROYUKI)

国立国際医療研究センター病院 医師  
研究者番号：20574172

三森昭夫 (MIMORI AKIO)

国立国際医療研究センター病院 副院長  
研究者番号：40166111