

論文要旨

The efficacy of whole-body FDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions

【自己免疫性膵炎と随伴自己免疫性膵外病変における全身 FDG-PET ないし PET/CT の有用性】

中條 正豊

【序論および目的】

FDG PET 検査は悪性腫瘍の鑑別及び病期診断において有用な検査であるが、FDG の集積は腫瘍組織に限ったことではなく、炎症及び感染組織でも認められる。自己免疫性膵炎は自己免疫の関与が疑われる膵炎であり、また、膵外病変として他の自己免疫疾患の合併の報告も認められる。本研究の目的は自己免疫性膵炎及び随伴自己免疫性膵外病変の評価における FDG PET 検査の有用性を検討することである。

【材料および方法】

対象は自己免疫性膵炎と診断された 6 例(男性 5 名, 女性 1 名:年齢:63-77, 平均 66 歳)である。診断後 5 例はステロイド加療を受け、1 例は無治療にて経過観察となった。全例診断時と経過観察時に FDG PET 検査を施行した。6 人の患者の治療経過と経過観察時の PET 検査との関係については、以下の通りである。患者 1: 48 ヶ月間ステロイド加療を行い、加療終了 4 ヶ月後に PET 検査を施行した。患者 2: 無治療にて経過観察となり、10 ヶ月後に PET 検査を施行した。患者 3: 4 ヶ月間ステロイド加療を行い、加療終了 10 ヶ月後に 1 回目の PET 検査を施行した。その後再治療を行い、治療開始 6 ヶ月後に 2 回目の PET 検査を施行した。患者 4~6: 経過観察の PET 検査はステロイド加療中に行われ、それぞれステロイド加療開始 5, 8 及び 1 ヶ月後に行われた。

PET 検査は前処置として少なくとも 6 時間以上絶食させ、体重当り 3.7 MBq/Kg の FDG を静注し行った。FDG 静注 1 時間後に PET カメラ(患者 1~3)及び PET/CT(患者 4~6)にて頭部~大腿部までの全身像を撮像した。その 1 時間後に後期像として、腹部像(患者 1, 2, 6)、腹部骨盤像(患者 3, 4)及び頭部~骨盤像(患者 5)の追加撮影を行った。経過観察の PET 検査は 4 例(患者 1, 4-6)では、初回の PET 検査と同様の方法で静注 1 時間後の全身像の撮像がなされた。患者 3 では 2 回の経過観察の PET 検査は PET/CT にて撮影を行った。患者 2 では他院にて 240 MBq の FDG を静注し、投与 70 分後に PET カメラにて全身像が得られた。得られた PET 画像は視覚評価及び SUV を用いた半定量的評価を行った。視覚評価は、4 段階 (grade) (0:集積なし, 1:低集積, 2:中等度集積, 3:高集積) に分けて行い、半定量的評価は異常集積の部位ごとに関心領域を設け、SUV を計算しその最大値を用いた。

【結果】

5 例(患者 1, 2, 4-6)は膵腫大の精査目的に初回 PET 検査を施行し、3 例(患者 1, 5, 6)が自己免疫性膵炎、2 例は膵癌が疑われていた。残りの 1 例は、癌検診目的に初回 PET 検査が施行された。自己免疫性膵炎の最終診断は CT、内視鏡的逆行性膵管造影及び血清学的検査をもとになされた。全例に血清学的マーカー(IgG, IgG4, γ -グロブリン及び抗核抗体)の上昇を認め、経過観察時には 4 例(患者 1, 4-6)で改善を認めた。患者 3 は加療終了 10 ヶ月後にマーカーの再上昇を認めたものの、再治療開始 6 ヶ月後には改善していた。6 例中 5 例(患者 2-6)に膵外病変 [硬化性唾液腺炎(n=5), リンパ節腫脹(n=5), 後腹膜線維症(n=2), 間質性腎炎(n=2)及び硬化性胆囊炎(n=1)] の合併を認めた。1 例(患者 6)のみ唾液腺及び腎生検が施行された。その他の病変については血

清学的検査、CT、MRI 所見及びステロイド治療の良好な反応にもとづき診断された。

自己免疫性膵炎の PET 所見は診断時の検査時に全例において、CT でのびまん性(患者 1, 3, 5)及び限局性膵腫大に一致して、早期像及び後期像ともに grade 3 の集積を認めた。経過観察時の PET 検査(患者 3 の 1 回目及び 2 回目の検査を含めて)では異常集積の消失を認め、CT でも膵腫大の改善を認めた。また、患者 2 は自然に膵腫大の改善を認め、PET 検査でも異常集積は消失した。診断時の膵病変の SUV 最大値は後期像にて 4 例で増加し、2 例で変化はなかった。診断時の膵外病変の PET 所見は 5 例(患者 2-6)に膵外異常集積[唾液腺(患者 2-6: grade 2 or 3), リンパ節(患者 2-6: grade 2 or 3), 後腹膜線維症(患者 3, 4: grade 3), 腎臓(患者 3, 6: grade 3), 胆嚢(患者 4: grade 3)]を認めた。また、5 部位 [唾液腺(n=1), リンパ節(n=1), 後腹膜線維症(n=2)及び腎(n=1)]で、SUV 最大値の増加を認めた。経過観察時の PET 検査では患者 6 の腎臓への異常集積を除き、4 例(患者 3-6)において異常集積の消失を認めた。患者 3 は 1 回目の経過観察の PET 検査では唾液腺、後腹膜線維症の集積残存及びリンパ節、腎臓への新たな異常集積を認めたが、2 回目の経過観察の PET 検査では、全ての膵外病変の異常集積は消失した。患者 2 においては唾液腺及びリンパ節の集積は残存していた。

【考察】

自己免疫性膵炎は膵腫大、主膵管の不整狭窄像、高 γ グロブリン、IgG ないし IgG4 血症および自己抗体の存在、ステロイド治療が有効などを特徴とする慢性膵炎である。自己免疫性膵炎はしばしば膵外病変を合併することがあり、Kamisawa らは膵外病変について検討し、硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症、リンパ節腫脹、硬化性胆嚢炎、間質性肺炎、間質性腎炎、肝および肺の炎症性偽腫瘍などを挙げている。Nakamoto らは 6 例の自己免疫性膵炎の FDG PET 所見を検討し、自己免疫膵炎が膵の異常集積の原因となり、また 4 例中 3 例で後期像にて SUV 値が増大したと述べ、追加の後期像撮影は自己免疫性膵炎と膵の悪性腫瘍との鑑別に有用でない可能性があるとして述べている。

本研究では診断時 PET 検査にて全例に膵の異常集積を認め、その後ステロイド治療中、治療後もしくは自然寛解中に異常集積の消失を認めた。6 例中 5 例に膵外病変を認め、それらは後腹膜線維症の 2 病変を除いて、PET 検査で初めて指摘された。経過観察の PET 所見では患者 6 の腎臓病変を除いて、ステロイド加療により膵外病変の異常集積は消失した。ただステロイド加療を行わなかった患者 2 においては、自己免疫性膵炎の自然寛解を認めたものの、唾液腺及びリンパ節の異常集積の残存を認めた。

血清学的マーカーは自己免疫性膵炎の活動状態に関連しており、ステロイド加療後もしくは加療中の同マーカーの上昇は自己免疫性膵炎の再発もしくは膵外病変の存在を疑わせる所見である。ただ同マーカーの上昇のみでは活動性病変の部位の同定はできないが、PET 検査は全身をスクリーニングすることができ、活動性病変の検出には良い検査と考えられる。実際ステロイド中止後にマーカーの上昇を認めた患者 3 においては、経過観察時の PET 検査で新たな膵外病変が指摘できた。

本研究では診断時 PET 検査において、4 例の自己免疫性膵炎及び 5 部位の膵外病変で SUV 最大値の増加が認められた。SUV の変動については炎症細胞の種類及び PET 検査時での炎症細胞の活動性の状態が関与しているものと思われるが、過去の報告同様に早期像と後期像の SUV 値の比較は自己免疫性膵炎と膵悪性疾患の鑑別には有用でないと思われた。膵に異常集積を伴った患者でその他の部位に異常集積を認めた場合には自己免疫性膵炎を鑑別診断に含めるべきであり、本研究でも 3 例(患者 2-4)は診断時 PET 検査後に形態画像もしくは血清学的検査が施行され、自己免疫性膵炎の診断がなされた。

【結論】

全身 FDG PET 検査は自己免疫性膵炎とそれに随伴する自己免疫性膵外病変の検出及びステロイド治療後の病変の活動性の評価に有用であるが、後期像追加による SUV の変化は自己免疫性膵炎と膵悪性病変の鑑別には有用ではないと考えられる。

論文審査の要旨

報告番号	医研第 672 号	氏名	中條 正豊
審査委員	主査	坪内 博仁	
	副査	丸山 征郎	米澤 傑

The efficacy of whole-body FDG-PET or PET/CT for autoimmune pancreatitis and associated extrapancreatic autoimmune lesions

(自己免疫性膵炎と随伴膵外病変における全身 FDG-PET ないし PET/CT の有用性)

ブドウ糖のアナログである FDG を用いた FDG-PET 検査は悪性腫瘍の鑑別と病期診断に有用であるが、FDG は腫瘍組織だけでなく、炎症や感染組織にも集積する。自己免疫性膵炎は自己免疫の関与が疑われる膵炎であり、しばしば膵外病変を合併する。これまでに FDG-PET 検査で自己免疫性膵炎の活動性を評価した報告はあるものの、膵外病変を含めた自己免疫性膵炎の FDG-PET 所見はほとんど検討されていない。そこで、申請者らは自己免疫性膵炎とその膵外病変の活動性を、ステロイド治療との関連を含めて全身 FDG PET 検査で検討し、その有用性を明らかにした。

対象は診断基準に基づき自己免疫性膵炎と診断された 6 例で、診断時と経過観察時に FDG 静注 1 時間後像(初期像)として全身像を得、症例によっては局所像や 2 時間後像(後期像)の追加撮像も行った。6 例中 5 例には、膵外病変 [硬化性唾液腺炎(n=5), リンパ節腫脹(n=5), 後腹膜線維症(n=2), 間質性腎炎(n=2)及び硬化性胆嚢炎(n=1)] が合併していた。5 例がステロイド治療を受け、1 例は無治療にて経過観察となった。PET 画像における病変の FDG の集積には視覚評価(grade 0:集積なし, 1: 低集積, 2: 中等度集積, 3: 高集積)と半定量的評価である SUV(standardized uptake value)の最大値を用いた。

その結果、診断時には 6 例全例の膵に FDG の異常集積が認められたが、経過観察時には全例でこれらの異常集積は消失した。診断時の膵病変の SUV 最大値は初期像に比し、後期像では 4 例で増加、2 例で不変であった。診断時の膵外病変に関しては、6 例中 5 例に FDG の異常集積[唾液腺(n=5), リンパ節(n=5), 後腹膜線維症(n=2), 腎臓(n=2), 胆嚢(n=1)]を認めたが、経過観察時には 4 例においてこれらの異常集積は消失した。また、5 膵外病変部位 [唾液腺(n=1), リンパ節(n=1), 後腹膜線維症(n=2)及び腎(n=1)]では、初期像に比し、後期像で SUV 最大値の増加を認めた。

本研究により、以下の知見が得られた。

- 1) 全身 FDG PET 検査により自己免疫性膵炎の病変とそれに関連する膵外病変の検出が可能である。
- 2) 全身 FDG PET 検査はステロイド治療時におけるこれらの病変の活動性の評価に有用である。
- 3) 一般的に初期像に比し、後期像での病変部の SUV の増加は悪性病変を、SUV の不変と低下は良性病変を示唆するが、自己免疫性膵炎ではこれらの SUV の変化は膵悪性病変との鑑別には有用でない。

以上、本研究は自己免疫性膵炎とその膵外病変のステロイド治療前後の活動性の評価における FDG-PET 検査の有用性を示唆した先駆的なものであり、学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 672 号	氏名	中條 正豊
審査委員	主査	坪内 博仁	
	副査	丸山 征郎	米澤 傑
<p>主査及び副査の3名は、平成20年8月12日、学位請求者中條正豊君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) FDG-PETでの集積パターンとして、自己免疫性膵炎ではびまん性集積、膵癌では限局性集積という傾向があるか。 (回答) 基本的にはそのような集積パターンが多いが、自己免疫性膵炎でも限局性の病巣を呈することがあり、一概には言い切れない。</p> <p>質問2) 膵癌を検出する上でのFDG PET検査の有用性はどうか。 (回答) 1cm以下の小病変に関しては、CT、MRIよりも空間分解能が劣るためにそれらの画像検査と比較して検出能は劣る。腫瘍径の大きい病変は検出可能であるが、良悪性の鑑別についてはSUVを用いた半定量評価での鑑別は困難な場合も多く、CT、MRI等を用いたその他の画像検査所見も加えて診断することが重要である。</p> <p>質問3) SUV(Standardized uptake value)とは。 (回答) FDGの体内分布を表す指標であり、投与したFDGが全身に均等に分布した場合を1とし、FDGの集積した部位がその何倍ぐらい集積しているかを半定量化したものである。</p> <p>質問4) 組織学的に間質性膵炎と診断された症例6の病理像はどのようなものであったか。 (回答) 間質にリンパ球及び形質細胞を主体とする多数の炎症性細胞浸潤を認めた。また、IgG4陽性の形質細胞浸潤も認められた。</p> <p>質問5) 組織学的検査が施行されていない症例3の間質性膵炎は、画像所見のみで診断が可能か否か。 (回答) 本症例の画像所見はPETでの腎臓への異常集積及びCTでの腎腫大と非特異的所見であり、画像所見のみでは、診断は困難である。本症例はステロイド治療により改善した自己免疫性膵炎合併の腎病変であり、過去の報告では同様な経過を呈した間質性膵炎の合併報告を認め、これらの報告を参照し臨床経過を含めて間質性膵炎と診断した。</p> <p>質問6) PET検査にて膵臓への異常集積のみではなく、膵外にも異常集積を認めた場合には自己免疫性膵炎とその膵外病変の合併が疑われるということか。 (回答) 膵臓以外に唾液腺、リンパ節(肺門、縦隔等)等の膵外病変として知られている病巣に異常集積を認めた場合は、自己免疫性膵炎とその膵外病変の合併を疑うべきと思われる。</p> <p>質問7) FDGの集積は炎症細胞への集積と考えてよいか？ (回答) 過去の報告からは炎症組織及び感染組織へのFDG集積は認められており、リンパ球及び形質細胞を主体とした炎症性細胞への集積と考えてよいと思われる。</p> <p>質問8) 自己免疫性膵炎自体は、貴院のPETがん検診でよく認められる疾患であるか？ (回答) 症例3は当院のPETがん検診にて自己免疫性膵炎を指摘された方である。当研究の後にもう1症例認められ、過去の検診業務の中では2例であり、検診で発見される疾患としては多い疾患ではない。</p> <p>質問9) FDG-PET検査での自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別は困難な場合が多いか？ (回答) 膵外病変を伴わない自己免疫性膵炎については、SUV値を用いた半定量評価を参照にしても鑑別は困難な場合が多い。しかし、膵外病変を伴う自己免疫性膵炎については、本研究でも示したように、膵外病変が知られている唾液腺、リンパ節等への異常集積パターンが存在すれば、鑑別には極めて有用と思われる。</p>			

質問 10) 自己免疫膵炎に合併する間質性腎炎は慢性病変であることが多く、結節性病変を呈することはまれとされているが、症例 6 の病巣は PET 所見からは結節性病変が疑われるが、どうであったか？

(回答) PET 所見と同様に本症例の CT 画像では両側腎臓の多発結節影を認め、結節性病変を呈した間質性腎炎と考えられる。

質問 11) 症例 3 では膵外病変の再燃が PET 検査で評価されたと述べられている。しかし、PET 検査は CT, US 等の他の画像検査と比較して費用のかかる検査であり、PET 検査での自己免疫性膵炎の経過観察は実際的でないように思われるが、CT, US 等を含めたその他の画像検査でこれらの病巣を評価することはできないのか？

(回答) 膵外病変の病巣自体を指摘することは、CT, US 等の他の画像検査でも可能と思われる。ただ、膵外病変は、唾液腺炎、後腹膜線維症、前立腺炎といったように頸部～骨盤部まで全身の臓器に認められることが多く、それぞれの病巣を指摘するには、その領域ごとに CT, US 等の検査を行わなければならない。PET 検査は 1 回の検査で全身像の撮像が可能であり、全ての膵外病変を指摘することが可能であり、その点は PET 検査が優れていると思われる。

質問 12) 症例 2 は無治療にて経過観察となっているが、ステロイド治療を行わなかった理由は何か？

(回答) 過去には無治療にて自然寛解を呈した自己免疫性膵炎の報告もあり、本症例は症状として上腹部痛のみで閉塞性黄疸等の明らかな臨床症状を認めなかったことより、主治医の判断でステロイド治療を行わず経過をみたものと思われる。

質問 13) FDG の集積は IgG4 陽性の炎症性細胞への集積と考えられるのか？

(回答) 組織学的には IgG4 陽性の形質細胞浸潤を認めることが多く、FDG の集積は IgG4 陽性の形質細胞及びリンパ球を主体とした炎症性細胞への集積と考えて矛盾は無いものと思われる。

質問 14) ステロイド治療を行わなかった場合の予後は？

(回答) 自己免疫膵炎の自然寛解を認める例もあるが、無治療例の 70% の患者には自己免疫膵炎の活動性の残存、再燃及び膵外病変の活動性の残存、新たな病変の出現とういうような何らかの有害事象が認められたという報告がある。

質問 15) 糖尿病の合併例は多いか？

(回答) 本研究でも全例で糖尿病の合併を伴っており、糖尿病の合併率は高いものと考えられる。

質問 16) 糖尿病もステロイド治療により改善するか？

(回答) 自己免疫性膵炎合併糖尿病 10 例中 6 例がステロイド治療で改善したという報告があり、ステロイド治療により改善する例が多いと考えられる。

質問 17) アミラーゼは上昇するか？

(回答) アミラーゼが上昇するものも認められる。

質問 18) 膵外分泌機能は障害されるのか？

(回答) 膵内外分泌機能はともに障害されることが多く、ある報告では自己免疫性膵炎の患者の 70% で、膵内外分泌機能が障害されていると述べられている。

質問 19) シェーグレン症候群等の他の唾液腺炎でも FDG PET では陽性像となるのか？

(回答) 活動性の炎症性状態を反映して FDG の集積は認められるものと思われる。

質問 20) 最後に、本研究は今後どのように発展させられるか？

(回答) 今回の検討では症例数が少ないために膵癌の PET 所見との比較が行えていないので、症例数を蓄積してその点を検討したいと考えている。最近の報告では、自己免疫性膵炎は全身疾患である IgG4 関連硬化疾患の一病変と考えられており、全身像が撮像可能な PET 検査を用いれば、陽性像の分布の異なりから、2 つの疾患の鑑別が可能となりうる可能性があるものと思われる。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士（医学）の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。