

氏 名	和 倉 大 輔
(ふりがな)	(わくら だいすけ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成29年1月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Differentiation between Polymyalgia Rheumatica (PMR) and elderly-onset rheumatoid arthritis using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computed Tomography: is enthesitis a new pathological lesion in PMR? ( FDG-PET/CT を用いたリウマチ性多発筋痛症 (PMR)と高齢発症関節リウマチの鑑別: 付着部炎はPMRの新病態か?)
論文審査委員	(主) 教授 鳴 海 善 文 教授 根 尾 昌 志 教授 佐 浦 隆 一

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

### 《研究目的》

リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatic: PMR) は高齢者に発症する原因不明の炎症性リウマチ性疾患である。1ヶ月以上持続する対称性の頸部、肩甲帯、骨盤帯の疼痛と朝のこわばりを特徴とし、その他に発熱、関節痛、食欲低下、体重減少、抑うつなどの随伴症状もみられる。PMRの検査所見では炎症反応は高値を示すが、リウマチ因子や抗 CCP 抗体を含む自己抗体は陰性である。一方、高齢発症関節リウマチ (elderly onset rheumatoid arthritis: EORA) は、50歳以上で発症した RA 患者と定義される。通常の

RA 患者と比較し、四肢近位部の大関節に症状を呈する頻度が多く、血清反応陰性の症例も多い。そのため、日常臨床では PMR と EORA の鑑別に難渋する場合がある。FDG-PET/CT は、全身の病変検索が一度の検査で可能かつ、低侵襲的な検査であり、悪性疾患や一部の活動性炎症病変の検出に有用である。PMR では FDG-PET/CT で、肩甲帯、骨盤帯、脊椎、胸鎖関節に FDG の異常集積を認めることが報告されているが、未だ十分な知見に乏しい。そこで申請者らは、PMR と EORA 症例について FDG-PET/CT 所見を比較することにより、両疾患の鑑別に有用な所見が得られるかどうかを検討した。

#### 《対象、方法》

2008 年 1 月から 2011 年 11 月の間に大阪医科大学附属病院を受診し、悪性腫瘍の疑いにより他院で FDG-PET/CT が施行された患者のなかで、PMR, EORA を合併するそれぞれ連続 15 例, 7 例を対象とした。PMR 症例は Healey の診断基準にて臨床診断された後、感染症、悪性腫瘍、他の膠原病が除外されている。EORA 症例は 1987 年のアメリカリウマチ学会及び 2010 年のアメリカ/ヨーロッパリウマチ学会の分類基準をともに満たしていた。比較すべき患者背景として年齢、性別、発症から FDG-PET/CT 撮影までの罹病期間、血液検査所見では血算、CRP 値、赤血球沈降速度、MMP-3、リウマチ因子と抗 CCP 抗体の有無、治療内容を診療録から抽出した。また、対象症例の肩甲帯、骨盤帯、脊椎周辺部において、FDG の異常集積を認める箇所を抽出して、解剖学的に部位を詳細に検討した。

#### 《結果》

1) PMR 症例は、年齢 72 歳 (55-85)、男性 5 例、女性 10 例である。発症から FDG-PET/CT 撮影までの罹病期間は 3 ヶ月 (0.5-22) であった。抗核抗体陽性が 5 例、リウマチ因子、抗 CCP 抗体の陽性例はなかったが、巨細胞性血管炎の合併を 1 例に認めた。PMR 症例で経過中に RA に移行した症例、悪性疾患を併発した症例はなかった。EORA 症例は、年齢 77 歳 (60-81)、男性 2 例、女性 5 例である。抗核抗体陽性は 5 例、リウマチ因子は 7 例全例で陽性、抗 CCP 抗体は 7 例中 6 例で陽性であった。リウマチ因子、抗 CCP

抗体の陽性率以外では PMR,EORA の患者背景に差は認めなかった。PMR, EORA 症例のいずれも脊椎関節症を疑う所見はなかった。

- 2) 肩関節周囲、恥骨腱靭帯付着部、大腿直筋下前腸骨棘付着部近傍、大転子外側、坐骨結節、股関節、下位頸椎棘突起、腰椎椎間関節、腰椎棘突起の 9 部位において、PMR 症例群のほうが EORA 症例群と比較して FDG-PET/CT での FDG の異常集積を有する頻度が有意に高かった。
- 3) 上記 9 部位中、FDG の異常集積を示す箇所をカウントした結果(PET/CT スコア)、PMR 群の中央値は 8 (3-9)であり、EORA 群の中央値 0 (0-4)と比較して有意に高かった ( $P=0.0003$ )。
- 4) ROC 曲線を用いて PMR と EORA を鑑別するために最も有用な PET/CT スコアを計算したところ、カットオフ値は 5 であった(感度 86.7%, 特異度 86.7%)。

#### 《考察》

過去の PMR の FDG-PET/CT 所見の検討では、肩関節あるいは肩関節周囲、胸鎖関節、骨盤帯、脊椎棘突起周辺に異常集積を認めることが報告されているが、今回の我々の結果はこれまでの報告と同様であった。また、集積部位を詳細に検討したところ、骨盤帯の腱靭帯付着部と脊椎椎間関節に異常集積を認めることが明らかになった。PMR の病態は滑液包炎が主たる病態であり、滑膜炎とその周囲の炎症も伴う。一方、RA は、滑膜炎が主たる周囲病態であり、炎症が周囲に波及すると滑液包炎や腱鞘炎を呈するようになる。このような疾患の病変の主座と進展の差が FDG-PET/CT 所見の差として表現され、画像診断上の鑑別点になり得るものと考えられた。

#### 《結論》

PMR と EORA の鑑別診断に FDG-PET/CT が有用である可能性が示唆された。また、PMR 症例では、骨盤帯の腱靭帯付着部にも FDG の異常集積を認め、従来の滑液包炎や滑膜炎に加えて、付着部炎も主たる病態として存在する可能性が大きいと考えられた。

## 論文審査結果の要旨

リウマチ性多発筋痛症 (PMR) は高齢者に発症する炎症性リウマチ性疾患である。一方、高齢発症関節リウマチ (EORA) は大関節に罹患する頻度が高く、血清反応が陰性例も多い。両疾患の症状は類似するため鑑別診断に難渋する。そこで申請者は、PMR と EORA の鑑別に資するために、両疾患の罹患部位を中心に FDG-PET/CT 画像所見を比較、検討した。

2008 年 1 月から 2011 年 11 月に大阪医科大学附属病院を受診し、他院で FDG-PET/CT を施行された PMR15 例、EORA7 例を対象とした。肩甲帯、骨盤帯、脊椎周辺部の FDG の異常集積部位を抽出し検討したところ、PMR 群の FDG-PET/CT 所見は EORA 群の所見と比較し、肩関節周囲、恥骨腱靭帯付着部、大腿直筋下前腸骨棘付着部近傍、大転子外側、坐骨結節、股関節、下位頸椎棘突起、腰椎椎間関節、腰椎棘突起の 9 部位に FDG の異常集積を有する頻度が高かった。上記 9 部位中 FDG の異常集積を示す箇所をカウント (PET/CT スコア) した結果、EORA 群の中央値 0 と比較して PMR 群の中央値 8 ( $P = 0.0003$ ) が有意に高値であり、ROC 解析でカットオフ値は 5 であった (感度、特異度ともに 86.7%)。

過去の検討では、PMR では肩関節、肩関節周囲、胸鎖関節、骨盤帯、脊椎棘突起周辺に FDG の異常集積を認めるとされ、本研究結果はそれらと矛盾のない結果であった。さらに集積部位の詳細検討から、骨盤帯腱靭帯付着部と脊椎椎間関節に異常集積を認めることも新たに指摘した。

今回申請者は、滑液包炎が主病態である PMR と、滑膜炎が主病態である RA の病変の主座とその後の進展の差が FDG-PET/CT 所見の差として表され、それらが両疾患の鑑別診断に有用である可能性を提示した。また、PMR では骨盤帯の腱靭帯付着部にも FDG の異常集積を認めることを明らかにして、付着部炎の病態も合併する可能性を報告した。これらの所見は、PMR と EORA の鑑別診断に資するだけでなく、PMR の病態解明に寄与する発見である。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

PLoS One

11(7): e01058509.2016

doi: 10.1371/journal.pone.0158509. 〈オンライン掲載〉