

総説

FDG-PET/CTによる大血管炎の診断

窪田 和雄¹⁾ KUBOTA Kazuo 鷲野谷 利幸¹⁾ SAGINOYA Toshiyuki 鈴木 英二²⁾ SUZUKI Eiji
 山下 裕之³⁾ YAMASHITA Hiroyuki

《はじめに》

FDGPET/CTによる大血管炎(Large vessel vasculitis; LVV)の診断については、この数年、診断成績、治療評価や予後予測、画像評価の方法、検査の注意点など多数の臨床研究が次々と発表されている。イギリス、フランス、ドイツでは承認されており、これらを根拠とする公知申請が日本でも行われ2018年3月承認された。我々は、興味ある症例を経験したので症例と共に臨床研究の現状について文献レビューを報告する。

《症例》

患者：55歳，女性。

主訴：38℃以上の5週間つづく発熱。他に、咳嗽、首～背中への痛み(動きは自由)、やせ(1.5ヵ月で約5kg減)がある。

既往歴、家族歴、環境・生活歴に特記すべきことなし。

現病歴：

X月X日歯科治療の最終日から38℃台の発熱があった。抜歯はしていない。2週間後A内科受診し胸部X-P異常なしとのことで、抗菌薬を処方された。2日後B病院受診、咳があることから胸部単純CTが施行されたが異常なく、CRP14.5mg/dLと高値であるが血算は正常だった。10日後、総合南東北病院受診、CRP13.6mg/dLと高値は持続するもWBCは正常であり、抗菌薬は中止された。熱源の精査を進めたが、心エコーでは疣贅等もなく、胸部・腹部単純CTでは異常所見はなかった。頸の痛みがあることから、化膿性椎体炎などを疑い頸部MRIが施行されたが正常であった。血液培養も4回施行されたがすべて陰性、HIVや梅毒

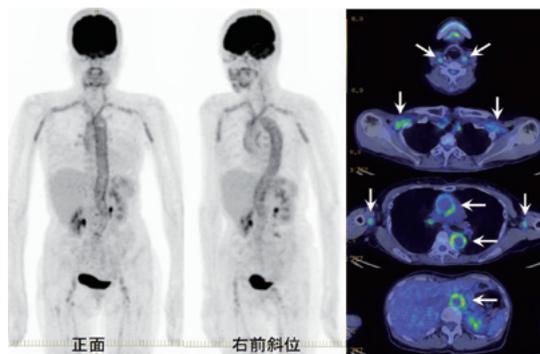


図1 症例のFDG-PET/CT画像、左MIP画像、右横断融合画像。総頸・鎖骨下・腋窩動脈、胸・腹部大動脈、大腿動脈に肝よりも高いFDG集積があり、大動脈炎症候群を強く疑う所見。

も陰性であった。身体所見に特記すべきものはなく、熱源は不明であった。不明熱の精査目的でFDG-PET/CTが施行された。

FDG-PET/CT所見：

(図1)に示す様に、総頸・鎖骨下・腋窩動脈、胸・腹部大動脈、大腿動脈までの大血管の壁に、SUVmax6.0程度の、肝よりも明らかに高いFDGの異常集積がみられた。側頭動脈、肺動脈には異常集積はなかった。他に、右肺門リンパ節に軽度の集積、腰椎の椎間関節にも軽度の集積がみられた。大動脈炎症候群を疑う所見であった。

臨床診断と経過：

大動脈炎症候群疑いにて膠原病科に紹介された。造影CTが施行され、大動脈弓から腹部大動脈壁の肥厚が確認された(図2)。血管の狭窄所見・症状はなかった。血液検査では、MPO-ANCA陰性、PR3-ANCA陰性、抗DNA抗体陰性、抗核抗体陰性、血清補体価CH50軽度上昇、IgG正常であった。また、血液培養や梅毒などの検査も陰性であつ

1) 総合南東北病院 放射線科 〒963-8052 福島県郡山市八山田7丁目115番地

TEL：024-934-5322 E-mail：kkubota@cpost.plala.or.jp

Department of Radiology, Southern TOHOKU General Hospital.

2) 太田西ノ内病院 リウマチ科

3) 国立国際医療研究センター病院 膠原病科



図2 膠原病科に紹介後に撮影された造影CT。胸部、腹部大動脈の壁肥厚があるが狭窄は認めない。

た(注：ANCA：抗白血球細胞質抗体，陽性の場合には小血管炎を疑う)。高安動脈炎(血管狭窄による症状無し)の臨床診断にて，プレドニン30mgが投与開始され，速やかに解熱しCRPの陰性化が得られた。その後，外来にて経過観察とプレドニン減量が進められている。

《大血管炎についてと本症例の考察》

血管炎は，2012年のNorth Carolina大学Chapel Hill校におけるConsensus Conferenceによる分類，CHCC2012分類により分類される。炎症をおこした血管のサイズにより大・中・小に分類され，大血管炎(LVV)は高安動脈炎(TAK)と巨細胞性動脈炎(GCA)に分けられる。LVVは外膜の炎症から始まり，全層性の肉芽腫性の炎症，中膜への巨

細胞浸潤などがみられ，病型によりTAKとGCAに分けられている¹⁾。TAKは日本人に多く，GCAは欧米に多い。日本のTAKの患者調査では男女比は1：8で女性に多く，20歳台がピークであるが高齢発症もみられる²⁾。TAKによる頸動脈の炎症により頸部の痛みや圧痛がしばしばみられ，これが診断のきっかけとなる例も報告され³⁾，頸動脈エコーによる血管肥厚の検出が診断に有用とされる。肺動脈の炎症による咳嗽や，肺動脈狭窄が生じる例も知られている⁴⁾。

TAKは，古くは脈無し病などと言われ，血圧の左右差などの症状が有名であるが，これらは炎症が長期続き血管狭窄を来した後の症状で，初期には非特異的な症状のみのことが多く，不明炎症や不明熱とされることが少なくない。炎症の活動期には，FDGPETにより高い感度で大血管の炎症を検出することができる。一方，TAK診断の基準とされるアメリカリウマチ学会(ACR)の1990年診断分類は(表1)に示す様に，ある程度進行し血管の狭窄・閉塞病変を形成する段階に至ってはじめて診断できる基準になっている。FDGPET/CTでは早期の病態を検出することができるため，GCAかTAKか，どちらか鑑別できない段階で早期診断され，大動脈炎症候群あるいはLVVとして診断されることが多い。日本の診断基準には狭窄症状だけでなく画像診断も含まれ，ACR1990とは異なり間口が広い印象があるが，詳細はガイドラインを御参照ください⁵⁾。

本患者は眼動脈や側頭動脈の所見はなくTAKの可能性が高いものの，一方で比較的高齢発症かつ血管狭窄症状もなく，extracranial GCA(頭蓋外巨細胞性動脈炎)の可能性は捨てきれず，鑑別が非常に難しい症例である。FDGPET/CTではLVVの検出は容易でも病型診断は難しい。GCAの側頭動脈炎の診断はFDGPET/CTでは脳の生理的集積が障害となる。更に，大血管に炎症を起

表1 米国リウマチ学会の診断基準

高安動脈炎分類基準：ACR1990年

項目

- 1 高安動脈炎と関連する症状や所見が40歳以下で出現
- 2 一つ以上の四肢，特に上肢で，運動時に筋肉の疲労感や不快感が増悪する
- 3 片側または両側上腕動脈の脈動の低下
- 4 両上肢間で収縮期血圧が10mmHg以上差がある
- 5 片側あるいは両側の鎖骨下動脈，あるいは腹部大動脈で血管雑音を聴取する
- 6 大動脈，主要分枝，四肢の中枢の大血管で動脈造影上の狭窄や閉塞を認める，変化は通常限局性または区域性。ただし動脈硬化，線維筋性異形成などによるものではない

* 3項目以上で分類する。

Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 33:1129-34,1990

こす疾患には、IgG4関連大動脈炎、動脈硬化症、炎症性大動脈瘤、感染性大動脈瘤、梅毒、血管Behçet病など様々な疾患があり、慎重な鑑別診断が必要になる。また、ステロイド治療の前には、結核をはじめ潜在的な感染症を除外することが重要になる⁶⁾。

《大血管炎のFDGPET診断：文献レビュー》

(注：略語：AUC: area under the curve, PPV：陽性適中率, NPV:陰性適中率)

1. 従来の一般的な評価

Treglia G. et al.⁷⁾によるシステマティック・レビューでは、FDG-PET, -PET/CTはLVVの初期診断、活動性評価、疾患の広がりへの評価に有用である。FDG-PET所見と血清学的な炎症指標の関係、治療評価については更なる研究が必要である。他の画像診断と比べ、FDG-PETのLVV診断の優位性は明らかであるが、免疫抑制治療中の評価や再発予測、血管合併症の評価に適していると言えない。と評価し、PETの再現性のある評価や診断基準が未統一であり、標準化が必要と述べている。

2. 診断成績のメタ解析

Soussan M et al.⁸⁾によるメタ解析では、21論文(患者413人・対照299人)が評価された。対象患者の70%で血管に集積があり、GCA(4論文57人)では感度90%、特異度98%、TAK(7論文191人)では感度87%、特異度73%になるという。また、血管炎症の評価法として、肝よりも高い血管集積が良いが更に検討が必要とある。

Lee YH, et al.⁹⁾によるメタ解析は、8論文(患者170人、対照230人)を評価した。LVV全体では感度75.9%、特異度93%、AUC0.863、GCAでは感度83.3%、特異度89.6%、AUC0.884と報告され、FDGPET/CTはLVVの診断に良好な精度を示し、重要な役割を果たすと報告された。

3. ステロイド治療の影響

Clifford AH, et al.¹⁰⁾はステロイド治療中のGCA患者のFDGPETについて報告した。GCA患者28人、対照28人を評価し、患者は平均11.9日間ステロイド服用していた。FDGPET/CTの感度71.4%、特異度64.3%、AUC0.75だった。血管のFDG集積スコアは、ステロイド服用中でも大部分の患者で対照より高い、しかし感度・特異度は従来報告よりも低かった。

Imfeld S, et al.¹¹⁾はGCA患者68人、対照35人に

ついて、動脈/肝のSUV比および視覚評価で検討した。大動脈弓より上部の血管の評価で最も高い診断能があり、大動脈、腸骨動脈、大腿動脈の診断能はこれよりも低かった。視覚評価は、SUV比との相関は悪く精度が低い。全体の感度77%、特異度75%であったが、10日以上プレドニゾン治療は有意にPET/CTによる検出感度を低下した(p=0.009)。

これらの最近の診断研究、および後述の治療評価の研究でも明らかのように、ステロイド治療により大血管炎のFDG集積は速やかに低下する。診断目的のFDGPETは、ステロイド治療前が原則である。

4. CRP、疾患の活動性とPET

Gomez L. et al.¹²⁾はTAKにおけるCRPとFDG集積の関係についてメタ解析を行った。33報のTAK研究から9報(患者210人)を選択し評価したところ、FDG集積とCRPに有意の相関5報、傾向あり1報、相関なし3報だった。疾患活動性については有意の相関6報、傾向あり1報、相関なし2報だった。FDGはCRPや疾患活動性とは全体に弱い相関があると結論された。前向き研究による、独立したbiomarkerとしてのFDGPETの評価が必要と報告された。

5. PET画像の評価方法

少し古くなるがWalter MA, et al.¹³⁾の4点スケールを用いた評価方法は、古典的ではあるが最新の報告でも用いられスタンダードと考えられる。本研究はLVV(GCA/TAK 26人、対照26人)の大動脈のFDG集積を視覚評価し、0：集積無し、1：軽度集積あり(肝より低い)、2：中等度集積(肝と同等)、3：高集積(肝より高い)、と0から3まで4段階に分類評価する。感度60%、特異度99.8%、PPV99.7%、NPV67.9%、正診率78.6%となり、スケールとCRP,ESRが有意の相関を示した。CRP<12あるいはESR<12の時感度は50%以下であるのに対し、CRPが高値の時は感度95.5%、ESR高値の時感度80.7%であった。

Puppo C, et al.¹⁴⁾のシステマティック・レビューでは、19論文(患者442人GCA + PMR or GCA、対照535人)を評価した。大多数の論文で定性的評価が行われ、感度は低いの特異度は定量的評価より高かった。また、半定量的評価として、大動脈弓の大動脈/血液プール比が最も正確と報告された。

Stellingwerff MD, et al.¹⁵⁾は、GCA 患者：ステロイド未12, 有6, 対照3の小規模な研究であるが、視覚評価と半定量法を比較し、最も正診率が高いのは視覚評価で、血管>肝に加えて、大血管の diffuse uptake パターンを評価した場合であると報告した。

6. 治療評価：国立国際医療研究センター病院の報告

Muto G. et al.¹⁶⁾の報告は、患者設定に臨床の現場の状況を反映しようと試みている。50歳以上の不明炎症(CRP2.5mg/dL以上)および不明熱の患者124人中88人をFDG-PET/CTと造影CTで評価した。88人の最終診断は、膠原病35, 感染21, 悪性腫瘍13, 大血管炎(LVV)13, 感染性動脈炎2, その他2, 不明2であった。LVV13人のステロイド治療前後のFDG集積を、先述の0~3の4点スケールと、罹患血管セグメント数の掛け算で示したPETスコア、およびSUVmaxで評価した。造影CTは大動脈の壁厚を2時, 6時, 10時の3か所で計測した平均および、壁厚と半径の比で評価した(図3)。対照はLVV以外の不明炎症の患者11人である。(表2)に示す様に、治療前の

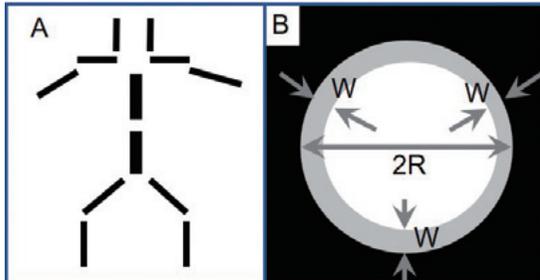


図3 大血管炎のFDG-PET/CT(A)と造影CT(B)の評価方法。図3Aに示す様に、大血管を、総頸動脈、鎖骨下動脈、腋窩動脈、胸部大動脈、腹部大動脈、総腸骨動脈、大腿動脈の7つのセグメントに分け、各セグメントのFDG集積スコア(0~3まで4段階)を合計する。左右については、高い方のみを採用する。つまり最高点は $3 \times 7 = 21$ 点になる。SUBmaxも測定した。造影CTでは、Bに示す様に、大動脈の2時, 6時, 10時の3か所の壁厚(w)の平均と、半径(R)に対する%, $W/R(\%)$ を求めた。

LVVはSUVmax, スコア, 壁厚, 壁厚比いずれも対照より有意に高いが、CRPは差がない。ステロイド治療後には、LVVのFDG集積; SUVmax, スコアが著明に低下するだけでなく、壁厚, 壁厚比は対照と差がないレベルまで低下している。CRPは正常レベルに低下しているが、FDG集積はまだ対照よりも高い、という結果であった。まとめると、50歳以上の症状に乏しい不明炎症・不明熱の患者の10.5% (13/124)にFDGPET/CTでLVVが診断され、ステロイド治療でFDG集積が低下するだけでなく、動脈壁の肥厚が改善した。つまり、FDGPET/CTで、LVVの早期診断、早期治療を行うことにより、血管狭窄の予防が可能になると期待された。

7. 治療効果予測

Dellavedova L, et al.¹⁷⁾は未治療のPETの定量評価と、LVVの臨床的予後が一致すると報告した。対象はFUO/IUOでPETを施行した46人、内ステロイド未治療のLVVが17人である。動脈のFDG集積を腫瘍PETで用いられている2種の新しい定量法で評価した。Volume of increased uptake (VIU)これは metabolic tumor volume に相当し、Volumeを決める閾値は、各患者の0.92x肝SUVmaxとした(この閾値はROC解析で求めた)。Total lesion glycolysis (TLG)これはVIUと平均SUVの積である。治療経過を観察した結果、予後良好9人と、再発や合併症へ進行した8人の治療前のPETに有意差があった。PETの指標は、 $SUVmax < VIU < TLG$ の順に差は明瞭だが、いずれも有意の差であった($p < 0.05$)。つまり未治療のLVV診断時のPETの、FDG集積の程度と広がり度で予後予測が可能であり、TLGによる定量的評価がベストの指標であった。

Grayson PC, et al.¹⁸⁾ではスコアによる視覚評価でも予後予測が可能であることを示している。臨床的に活動性のLVV56人と対照59人のPETを評価し活動性のLVVの検出感度は85%, 特異度83%

表2 大血管炎の治療前後の、CRP、大動脈壁のFDG集積と動脈壁の壁厚の変化。

	N	FDGPET/CT			造影CT	
		CRP	SUVmax	PETスコア	壁厚mm	W/R(%)
Control*	11	7.83 ± 4.0	1.95 ± 0.32	0.3 ± 0.5	2.6 ± 0.3	19.4 ± 1.4
LVV 治療前	13	6.56 ± 3.65	3.85 ± 1.47	11.9 ± 5.1	3.6 ± 0.6	23.0 ± 4.0
LVV 治療後#	13	0.14 ± 0.27	2.62 ± 0.80	5.6 ± 4.0	2.6 ± 0.6	17.5 ± 4.7

* LVV以外のIUOの患者 #PSL投与量 27.3 ± 10.9 mg/Day
CRP, SUVmax, PETスコア, 壁厚mm, W/R%のすべてで治療前と後で有意差が認められた。

Muto G, et al. Rheumatol Int 2014;34(11) 1545-54.より編集。

であった。一方、臨床的に寛解のLVVでも58% (41/71)で陽性であり、寛解期のPETで陽性の患者は陰性に比べ、15ヵ月の経過観察で再発を起こしやすかった。(45% vs 11%, $p=0.03$)これにより寛解期のPET陽性は、将来の臨床的再発と関連すると結論された。本研究は、動脈全体のFDG集積のスコアの合計で評価された。大動脈を4セグメント(上行、弓部、胸部、腹部)、主幹動脈を11セグメント(無名動脈、頸動脈、鎖骨下、腋窩、腸骨、大腿動脈)に分け、従来の0~3の4段階スケールで各セグメントの合計(15x3=45が最高点)を算出している。

《大血管炎(LVV)のFDG-PET/CTまとめ》

1. LVVは、発熱、体重減少、頸部痛、咳嗽など様々な非特異的な症状で発症し、早期診断が困難である。不明熱、不明炎症の原疾患として、若年だけでなく50歳以上にも一定の割合でLVVがある。
2. FDGPET/CTにより早期診断が可能であり、早期治療により血管合併症の予防が期待できる。
3. LVVのFDGPET/CTは、診断、治療評価、予後予測に有用である。また、炎症指標、疾患活動性とある程度の相関があり、定量指標、視覚評価など種々の評価法が行われている。ステロイド治療に敏感であり、診断目的のFDGPET/CTは未治療で実施するのが原則である。
4. 注意事項：FDGPET/CTはLVVの炎症像を鋭敏に検出するが、FDGPET/CTによる早期診断ではGCAかTAKかの鑑別診断が困難なことが少なくなく、大動脈炎症候群あるいはLVVとされる場合がある。また、様々な炎症性疾患も同様に大血管に炎症を起こすため、慎重な鑑別診断が必要になる。

《2018年FDG-PET/CT保険適応》

「血管炎：高動脈炎等の大型血管炎において、他の検査で病変の局在又は活動性の判断のつかない患者に使用する。」「なお、高動脈炎等の大型動脈炎の診断に用いる¹⁸F-FDG製剤については、当該診断のために用いるものとして薬事承認を得ている¹⁸F-FDG製剤を使用した場合に限り算定する。」上記が公表されており現時点では、日本メジジクス社のFDGスキャン注、のみが該当し、自動合成装置は承認されていない。大きな前進で

あるが、メリットの多い早期診断に言及はなく薬剤も限定され、課題をのこす承認という印象である。

(注1：本症例は、第32回福島県核医学研究会2017年7月1日郡山市にて発表した。本報告の内容の一部は、2018年1月18日低侵襲画像診断・治療研究会第15回セミナー藤田保健衛生大学病院にて発表した。本症例は“核医学融合画像の基礎と臨床”に掲載された。転載許可承認済み。注2：窪田、鷲野谷、鈴木は本症例の診療に従事した。窪田は文献調査とレビュー、執筆を行った。山下はリウマチ専門医の立場から校閲した。)

《参考文献》

- 1) 日本リウマチ学会編 “リウマチ病学テキスト第2版”，高安動脈炎 p 242-247, 診断と治療社2013
- 2) 平成10年度厚生省難治性血管炎研究班 報告書
- 3) Hayakawa I, Kunimatsu J, Watabe R, et al. Value of carotid artery tenderness for the early diagnosis of Takayasu arteritis. *Intrn Med* 51:3431-3434,2012
- 4) 山科順裕, 山本 匡, 早川佳代子, 他。慢性咳嗽を主訴とした大動脈炎症候群の1例。仙台市立病院医誌 24 : 89-94, 2004.
- 5) 厚生省難治性血管炎研究班 “血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版)” 2018/3/23 www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf
- 6) 山下裕之 “膠原病徹底考察ガイド” 第14章 膠原病疾患におけるFDG-PETの応用。日本医事新報社 2016.
- 7) Treglia G, Mattoli MV, Leccisotti L, Ferraccioli G, Giordano A. Usefulness of whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with large-vessel vasculitis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2011 Oct;30(10):1265-75.
- 8) Soussan M, Nicolas P, Schramm C, et al. Management of Large-Vessel Vasculitis With FDG-PET A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Medicine*

- 2015;94(14): e622
- 9) Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2016 Nov;75(9):924-931.
- 10) Clifford AH, Murphy EM, Burrell SC, et al. Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Newly Diagnosed Patients with Giant Cell Arteritis Who Are Taking Glucocorticoids. *J Rheumatol*. 2017 Dec; 44(12): 1859-1866.
- 11) Imfeld S, Rottenburger C, Schegk E, et al. [¹⁸F] FDG positron emission tomography in patients presenting with suspicion of giant cell arteritis-lessons from a vasculitis clinic. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Nov 8. doi: 10.1093/ehjci/jex259.
- 12) Gomez L, Chaumet-Riffaud P, Noel N, et al. Effect of CRP value on 18F-FDG PET vascular positivity in Takayasu arteritis: a systematic review and per-patient based meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug 30. doi: 10.1007/s00259-017-3798-x.
- 13) Walter MA, Melzer RA, Christian Schindler C, et al. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:674-681
- 14) Puppo C, Massollo M, Paparo F, et al. Giant cell arteritis: a systematic review of the qualitative and semiquantitative methods to assess vasculitis with 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 574248. doi:10.1155/2014/574248
- 15) Stellingwerff MD, Brouwer E, Lensen KJ, et al. Different Scoring Methods of FDG PET/CT in Giant Cell Arteritis: Need for Standardization. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep; 94(37): e1542.
- 16) Muto G, Yamashita H, Takahashi Y, et al. Large vessel vasculitis in elderly patients: early diagnosis and steroid-response evaluation with FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT. *Rheumatol Int* 2014; 34(11) 1545-1554.
- 17) Dellavedova L, Carletto M, Faggioli P, et al. The prognostic value of baseline [18]F-FDG PET/CT in steroid-naïve large-vessel vasculitis: introduction of volume-based parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Feb; 43(2): 340-8.
- 18) Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, et al. Positron Emission Tomography as an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients with Large Vessel Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Nov 16. doi: 10.1002/art.40379.