

FDG—PET/CT によるリウマチ性多発筋痛症の病態解明

国立国際医療研究センター 膠原病科

山下 裕之

(2015年 第16回博多リウマチセミナー)

リウマチ性多発筋痛症(Polymyalgia rheumatica;PMR)は、時に鑑別診断に苦慮することがある。我々は、FDG-PET/CTを用いて、PMRが坐骨結節・大腿転子部・脊椎棘突起に高いFDG集積を認め、それらの所見が2つ以上あるとき、感度85.7%、特異度88.2%であることを見出した。また、大血管炎症候群を有するPMR群と有さないPMR群に分けると、前者は滑膜炎や滑液包炎の所見に乏しい事が分かった。さらに、高齢発症血清陰性脊椎関節炎(SpondyloArthritis;SpA)のPET所見との比較も行ったところ、坐骨結節・大腿転子部・脊椎棘突起におけるFDG集積はSpAとPMR間で有意差はなく、前者は同部位の腱附着部炎、後者は滑液包炎を反映しているものと考えられた。一方、仙腸関節炎におけるFDG集積はSpAの方が有意に高く、鑑別に有用と考えられた。さらに時に鑑別が非常に難しい高齢発症関節リウマチ(Elderly-onset rheumatoid arthritis;EORA)のPET所見との比較を行ったところ、PMRはEORAに比較して坐骨結節、脊椎棘突起にFDG集積を高く認める傾向がある一方、手関節のFDG集積が低い事が分かった。さらに肩・股部のFDG集積を注意深く観察すると、EORAでは滑膜炎を反映し、上腕骨頭を取り囲む全周性かつ線状の集積が見られるのに対し、PMRでは滑液包炎を反映し、限局性かつ非線状の集積がみられる傾向にあった。また、PMRでは、腸恥滑液包炎を反映した股関節前方の集積を有意に認める傾向にあり、非常に有意な鑑別材料と考えられた。今後、PETによる特徴的な罹患部位同定によりPMRの診断だけでなく、病態解明に近づくことを期待したい。

1. リウマチ性多発筋痛症(PMR)の疾患概念と分類基準

PMRは、50歳以上に急性に発症する近位筋痛とこわばりを特徴とする疾患で、類似症状を呈する疾患を除外する事により診断される。古典的な診断基準としてChuangらの診断基準¹⁾及びHealyの診断基準²⁾などがあるが、特異的な所見に乏しいために鑑別診断に苦慮することがある。PMRの病態は依然不明のままであるが、滑膜炎や滑液包炎の存在が共通した特徴で、少量ステロイド薬が劇的な効果を示すことが特徴である。事実、従来より超音波(US)やMRI検査にてPMR症例に肩峰下滑液包炎や大転子部滑液包炎が認められることが証明されてきた^{3,4)}。一方、側頭動脈炎(Giant-cell arteritis ; GCA)患者の約50%にPMRを認め、PMR患者の約15-30%はGCAに進展するといわれ、大血管炎の要素もあると考えられる^{5,6)}。病理所見においては、PMRはGCAに比較してあまり際立ったものではなく、マクロファージとCD4陽性Tリンパ球の優位によって特徴づけられた軽度の滑膜炎が方等の滑膜の標本で示されている程度である⁷⁾。2012年にACR/EULAR共同でスコアリングアルゴリズムを用いたPMRの暫定分類基準が提唱された⁸⁾。そこではUS所見が取り入れられ、USにて肩部所見として「三角筋下滑液包炎もしくは上腕二頭筋腱鞘滑膜炎もしくは肩甲上腕筋滑膜炎」、股部所見として「股関節滑膜炎もしくは大転子部滑液包

炎」について、「少なくとも一側の肩部及び股部所見」もしくは「両側の肩部所見」があればそれぞれ1点ずつ加点され、8点中5点以上あれば、PMR診断に対する感度・特異度はそれぞれ、66%、81%という結果であった。しかし、RAを比較対象にした時、特異度は70%に下がった。このようにこの分類基準は完全なものではなく、一番鑑別が重要となる高齢発症関節リウマチ(Elderly-onset rheumatoid arthritis;EORA)を比較対象としたときの特異度が低いという問題がある。そこで我々はFDG-PET/CTによるPMR診断の有用性について様々な角度から研究した。

2. 過去のPMRに対するPET研究

過去に発表されたPMRに対するPET研究に関して代表的なものが2つある。2004年にMoosigらが報告した研究によると、PET施行した13PMR症例のうち、12症例の大血管にFDG集積を認め、炎症反応と関連したというもので、本質的に大血管炎の要素があることを指摘したものである⁹⁾。一方、2007年にBlockmansらが報告した研究によると、35PMR症例にPETに施行したところ、大血管炎の集積の指標であるtotal vascular score (TVS)が11例(31%)陽性で鎖骨下動脈優位に認めた。また、肩(94%)、股(89%)、脊椎棘突起(51%)にFDG集積を認めたが、それらのFDG集積の程度はPMR再燃のリスクと関連はなかった¹⁰⁾。これらの研究はいずれもPETによるものに過ぎず、我々はPET/CTを用いて立体的に評価した。

3. 我々のPMRにおけるFDG-PET/CT所見の研究¹¹⁾

上述のように、PMRの診断及び分類基準は曖昧なところがある。我々は、自施設で14PMR症例にFDG-PET/CTを施行し、その特徴的な画像所見について解析した。性・年齢・炎症反応などをマッチさせた多発関節炎を伴うPMR以外の膠原病疾患17例を比較対象とした。

図1が代表的なPMR症例のFDG-PET/CT像とMRI画像である。(A)では肩や股にFDG集積を著明に認め、(B)では腰椎棘突起にFDG集積を認め、MRIT1脂肪抑制造影像でも同部位に造影効果を認めた。(C)で大腿部大転子及び(D)で坐骨結節にFDG集積を認め、MRI検査にて同部位に造影効果を認めた。PMRとコントロール群における各部位のFDG-PET/CT陽性率の比較を行ったところ、坐骨結節、大腿大転子部、脊椎棘突起、股関節へのFDG集積は有意にPMR群で多かった。一方、肘関節や手関節など遠位関節においてはコントロールにおいて集積率が高かった。PMRとコントロール群における各部位のFDG集積の程度の比較に関しても、ほぼ同様の結果であった。FDG-PET/CT陽性部位の感度及び特異度についても調査した。肩・股に関しては、感度は高かったが特異度は高かった。坐骨結節・大腿転子部・棘突起に関しては感度及び特異度何れも比較的高かった。これら特徴的なFDG集積部位の所見を組み合わせれば組み合わせるほど特異度は上昇し、特に坐骨結節・大腿転子部・棘突起のうち、2か所以上、FDG集積を認めた場合、感度85.7%、特異度88.2%と良好な結果を認めた。

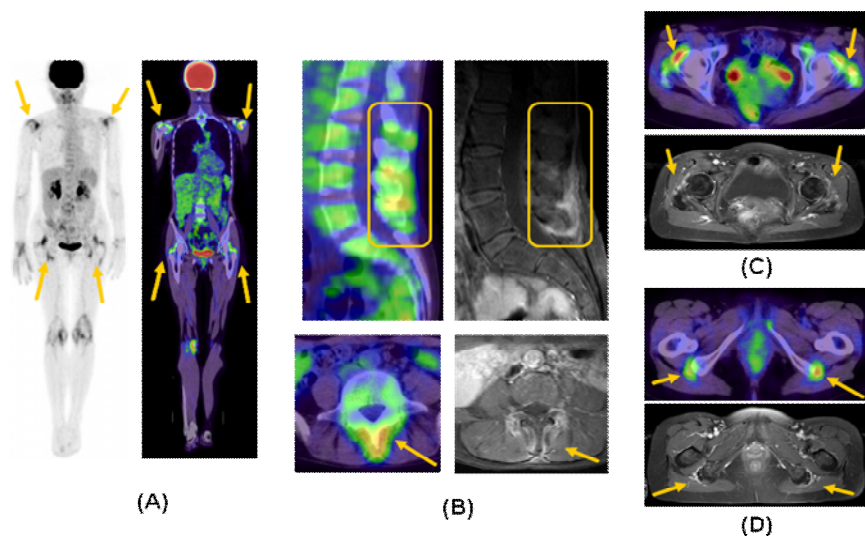
我々が集計したPMR群のうち、2例は大血管に著明なFDG集積を認めた。その2例(Vasculitis-positive PMR群)とそれ以外の12例(Vasculitis-negative PMR群)を比較した場合、negative群はpositive群に比較して坐骨結節・大腿転子部・棘突起、肩関節、股関

節において FDG 集積度が高かった。

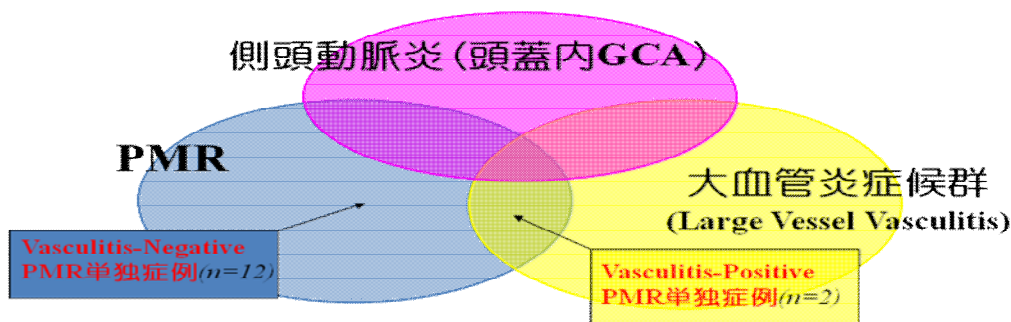
PMR 症例の 79%に脊椎棘突起に FDG 集積を認め、過去の研究と比較すると、棘突起間滑液包炎と考えられ¹²⁻¹⁴⁾、Blockman らの報告と一致していた¹²⁾。PMR12 症例に頸椎 MRI を施行した所、12 例全てに頸椎棘突起間滑液包炎と思われる所見を認め、また、腰背部痛を訴えていた 4 例のうち 2 例に腰椎棘突起間滑液包炎と思われる所見を認めたとの報告がある¹²⁾。この棘突起間滑液包炎という概念は Bywaters らによる RA など一部のリウマチ性疾患の剖検例に頸椎滑液包炎や腰椎棘突起滑液包炎を認めたという研究に基づいている^{13,14)}。

次に、FDG-PET/CT を施行する事により、股部において股関節以外に坐骨結節・大腿大転子部にも集積を有意に多く認めることが判明した。前述のように、PMR 患者における肩部の滑液包炎を MRI や US で示した報告は多いが^{1,2)}、股部の滑液包炎(転子部滑液包炎や坐骨結節滑液包炎)の報告は少ない¹⁵⁾。PMR20 症例に US と MRI を用いた研究で大腿転子部滑液包炎の所見は US 及び MRI 両者において PMR 症例に 100%認め、コントロール群より有意に多かったが坐骨結節滑液包炎の所見は PMR 症例において MRI で 50%、US で 30%とコントロール群と差はなかった。しかし、今回の研究で FDG-PET/CT により多くの PMR 症例において坐骨結節の FDG 集積を認めることが判明した。

さらに、明らかな大血管炎症候群を有する PMR 単独症例は、滑膜炎や滑液包炎の所見が少なかった。PMR 単独例は、大きく滑膜炎・滑膜周囲炎を主体とするものと大血管炎症候群を主体とするものに分けられ、前者が主であった^{16,17)}(図 2)。



(図 1.PMR 症例における典型的な FDG-PET/CT 画像所見及び同部位の MRI 画像所見)



(図 2. PMR 単独症例の Large Vessel Vasculitis の有無による相関図)

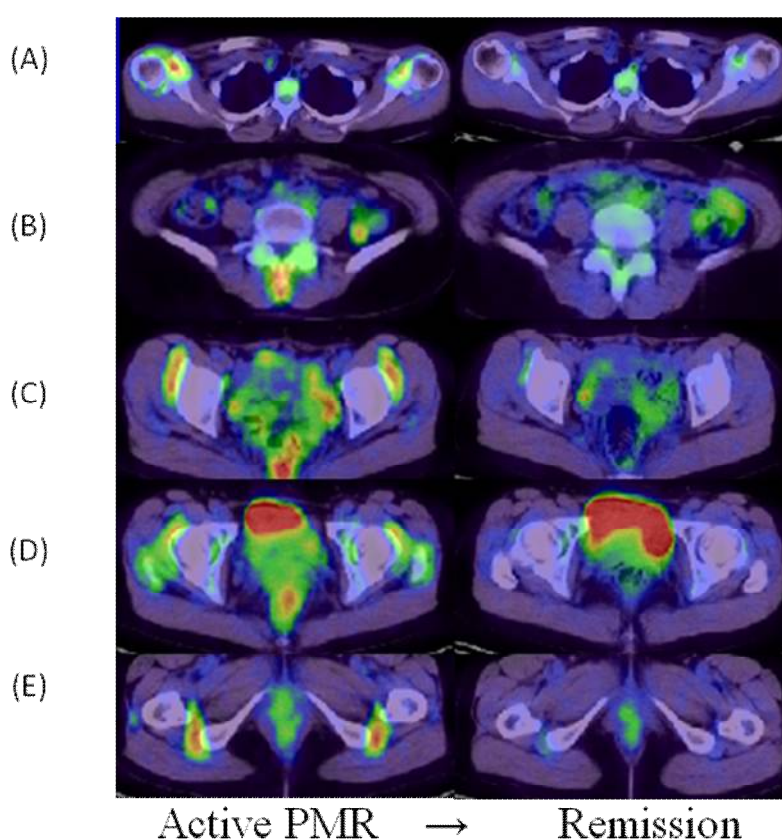
4. 自然軽快した PMR が無症候性 GCA 移行した経過を PET で証明できた症例¹⁸⁾

症例は 77 歳女性。急性発症の腰痛と非対称性多発関節炎にて当科入院となった。CRP11.43mg/dl で FDG-PET/CT にて全身性多発関節炎に加えて、肩・坐骨結節・腰椎棘突起に FDG 集積を認め、主訴が関節炎であったことから当初、坐骨結節・腰椎棘突起への FDG 集積は腱付着部炎と考え、ESSG 診断基準に基づき、SpA と診断し、NSAIDs と salazosulfapyridine にて経過観察したところ、6 カ月かけて症状改善し、炎症反応陰性化した。しかし、その後、外来にて経過観察していたところ、無症候性に炎症反応上昇 (CRP4.10 mg/dl) し始め、炎症源検索目的にて FDG-PET/CT 施行したところ、側頭動脈ほか鎖骨下動脈、胸部・腹部大動脈に著明な FDG 集積を認め、GCA を疑い、側頭動脈生検を行ったところ、多核巨細胞を伴う肉芽腫形成を認めたため、確定診断した。後方視的にみると多発関節炎症状出現時の PET 所見は腱付着部炎ではなく、滑液包炎を示しており、当初から PMR であったと思われ、PMR がステロイドなしに自然軽快し、GCA に移行したことを PET で証明できた 1 例といえる。

5. EORA と PMR における PET 所見の相違点¹⁹⁾

特に、EORA と PMR は発症様式や症状が類似し、時に鑑別が非常に困難である。PMR に対する比較対象を EORA に絞って、両者の FDG-PET/CT 所見を改めて比較し、類似性と相違性について調べた。その結果、まず肩・股に関して、集積の程度に関しては差を認めなかったが、集積パターンに差異を認めた。肩においては、EORA で、上腕骨頭を取り囲む全周性の集積が認められる傾向があるのに対し、PMR では上腕骨頭近傍に限局的で massive な集積がみられる傾向にあった。また前者が滑膜炎を表現しているのに対して後者は滑液包炎(肩峰下及び三角筋下滑液包炎)を反映したものである。また、股関節においても、EORA で大腿骨頭を取り囲むようび慢性の集積がみられる傾向があるのに対し、PMR では大腿骨頭前方に孤立性の集積が分離できる傾向があることがわかった。後者は腸恥滑液包炎と思われる。これまで、MRI や US で腸恥滑液包炎が証明された PMR 症例が少数報告されている²⁰⁻²²⁾。Tani らは、PMR 症例において、MRI 上、股関節と腸恥滑液包炎に交通がないこと、股関節に著明な液貯留がないことを証明した。また、急性発症であり、股関節滑膜炎に伴う二次性の腸恥滑液包炎としては時間経過が短すぎるなどから、腸恥滑液包に primary に生じたものと評価している²³⁾。一方、RA でも腸恥滑液包炎の報告がある。Mori らは、手術の際に股関節と腸恥滑液包の交通を証明し、病理学的に股関節滑膜炎が腸恥滑液包炎より顕著であることから、股関節滑膜炎により二次的に生じた

腸恥滑液包炎と評価している²⁴⁾。したがって、腸恥滑液包への集積の有無よりも、集積の分離可能性が両者の鑑別に有用であるといえる。前述の研究でも示された①坐骨結節の FDG 集積、②脊椎棘突起の FDG 集積に加え、③手関節の FDG 集積の欠如、④腸恥滑液包への FDG 集積、⑤肩の全周性の FDG 集積の欠如の 5 項目のうち、3 項目以上を満たせば、PMR 診断に対する感度・特異度が 92.6%、90.0%と非常に高く、PMR と EORA の鑑別に PET が非常に有用であることが示された。図 3 に治療前後の PMR 症例の PET 画像の比較を示す。



(図 3.PMR 症例における治療前後の PET 画像の比較)

(A)肩峰下滑液包における FDG 集積、(B)脊椎棘突起における FDG 集積、(C)腸恥滑液包における FDG 集積、(D)大転子滑液包における FDG 集積、(E)坐骨結節滑液包における FDG 集積を示す。各々の FDG 集積が、ステロイド治療後、消退傾向にある。

6. 血清陰性脊椎関節炎と PMR との鑑別における PET の有用性²⁵⁾

血清陰性脊椎関節症(=Seronegativespondyloarthritis,以下 SpA)は腱付着部炎を伴い、炎症性脊椎炎や仙腸関節炎といった特徴を椎体・仙腸関節の画像と症状で診断する疾患群である。

しかし、その画像診断において CT・MRI や骨シンチにおける早期診断能は不明確である。一方で、¹⁸F-FDG-PET の SpA 診断における有用性を報告したものは殆どない。また、SpA の新分類基準や強直性脊椎炎の新診断基準では、MRI 上の仙腸関節炎や腱付着部炎、炎症性腰背部痛に重きが置かれている²⁶⁻²⁸)。しかし、深部にある腱付着部炎の分布や MRI ですら証明困難な仙腸関節炎や脊椎炎がありうる。それを PET がどこまで検出することが可能で類縁疾患である RA や PMR の PET 所見とどのような相違性があるのか評価した。

その結果、坐骨結節や大腿大転子、脊椎棘突起など滑液包炎・腱付着部炎いずれも存在しうる部位に関しては PMR と RA の間では FDG 集積度や罹患率に有意差を認めしたが、PMR と SpA 間では有意差を認めなかった。一方、脊椎に関しては SpA、RA、PMR 間で FDG 集積度・罹患率について有意差を認めなかった。これはどの疾患も炎症性疾患であるため、骨髄機能が亢進し、その結果、椎体の FDG 集積が上昇しているためと考えられた。一方、仙腸関節に関しては RA や PMR に比較して SpA 群で有意に FDG 集積度・罹患率が高かった。以上、PET における坐骨結節や大腿転子部、脊椎棘突起の FDG 集積は PMR の滑液包炎か SpA の腱付着部炎か鑑別困難である一方、仙腸関節炎の所見は、Elderly onset RA や PMR など高齢発症の SpA と鑑別を要する疾患との区別に有用であることが分かった。

7. FDG-PET/CT の保険適応とその問題点

2012 年 4 月に PET 検査の保険適応が改正され、適応が「早期胃癌を除き、悪性リンパ腫を含む全ての悪性腫瘍」に拡大されたが、依然として不明炎症や不明熱に対する適応は認められていない。しかし、マクロファージや白血球などの炎症細胞は糖代謝が活発なため、上述のように PMR や RA、SpA、大動脈炎症候群といった自己免疫疾患における炎症性病変に FDG 集積を認めることがよく知られており、その診断や活動性病変評価に非常に有用であることは前述の通りである。今後、不明炎症や膠原病の診断・活動性評価に対する FDG-PET/CT の保険適応が認められるようになることを願ってやまない。

8. おわりに

以上、①PET はより PMR の罹患部位を明瞭に表現する、②肩部における FDG 集積の特徴、腸恥滑液包炎は EORA との鑑別に有用である、③PET 上、坐骨結節、脊椎棘突起における FDG 集積は SpA における腱付着部炎か PMR による滑液包炎か鑑別困難であるが、仙腸関節における FDG 集積が鑑別に有用である、ことなどが我々の研究により分かった。PMR はいまだ不明な点が多いが、今後、PET などの画像診断を通して、病態が解明され、より適切な診断、治療法が確立されることを期待したい。

文献

- 1) Chuang T-Y, Hunder GG, Ilstrup DM, et al. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 97:672-80,1982.
- 2) Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica:evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 13:322-8,1984.

- 3) Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, et al. Proximal bursitis in active polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med*,127:27,1997.
- 4) Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study. *J Rheumatol* 28:1049,2001.
- 5) Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 372:234,2008.
- 6) Brooks RC, McGee SR. Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 157:162,1997.
- 7) Meliconi R, Pulsatelli L, Uguccioni M, et al. Leukocyte infiltration in synovial tissue from the shoulder of patients with polymyalgia rheumatica. Quantitative analysis and influence of corticosteroid treatment. *Arthritis Rheum* 39: 1199–207,1996.
- 8) Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, et al. provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 71:484-92, 2012
- 9) Moosig F, Czech N, Mehl C, et al. Correlation between 18-fluorodeoxyglucose accumulation in large vessels and serological markers of inflammation in polymyalgia rheumatica: a quantitative PET study. *Ann Rheum Dis*. 63:870-3,2004.
- 10) Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology (Oxford)* 46:672-7,2007.
- 11) Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, et al. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Mod Rheumatol*. 22:705-11,2012.
- 12) Salvarani C, Barozzi L, Cantini F, et al. Cervical interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 67:733-4,2008.
- 13) Bywaters EG. Rheumatoid and other diseases of the cervical interspinous bursae, and changes in the spinous processes. *Ann Rheum Dis* 41:360–70,1982.
- 14) Bywaters EGL, Evans S. The lumbar interspinous bursae and Bastrup's syndrome. An autopsy study. *Rheumatol Int*.2:87–96,2982.
- 15) Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Inflammatory changes of hip synovial structures in polymyalgia reumatica, *Clin Exp Rheumatol* 23:462–468,2005.
- 16) Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, et al. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med*. 121:484-91,2994.
- 17) Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 347:261-71,2002.
- 18) Yamashita H, Inoue M, Takahashi Y, et al. The natural history of asymptomatic positron emission tomography: positive giant cell arteritis after a case of self-limiting polymyalgia rheumatica. *Mod Rheumatol*. 22:942-6,2012.

- 19) 高橋 広行, 山下 裕之, 高橋 裕子,他. リウマチ性疾患の画像 高齢発症関節リウマチとリウマチ性多発筋痛症の FDG-PET/CT 比較. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 57 回・22 回 Page276, 2013
- 20) Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al . Hip bursitis in active polymyalgia rheumatica: report of a case. Clin Exp Rheumatol 17: 512-3,1999.
- 21) Pavlica P, Barozzi L, Salvarani C, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of PMR. Clin Exp Rheumatol 18: S38-9,2000.
- 22) Tani Y, Nishimura I, Mimura T, et al. Enlargement of iliopsoas bursa in a patient with polymyalgia rheumatica. J Rheumatol 28; 1198-9,2001.
- 23) Weber M, Prim J, Lüthy R. Inguinal pain with limping: Iliopectineal bursitis as first sign of polymyalgia rheumatica. Joint Bone Spine 75: 332-3,2008.
- 24) Mori S, Tamura T, Komatsubara S, et al. A case of femoral nerve palsy caused by iliopectineal bursitis associated with rheumatoid arthritis. S Mori, et al, Mod Rheumatol 14: 274-8,2004.
- 25) Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, et al. Similarities and differences in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings in spondyloarthropathy, polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 80:171-7,2013.
- 26) Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis. 68:770-6,2009.
- 27) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 68:777-83,2009.
- 28) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 70:25-31,2011.