

氏 名	ガンボルド ツェンゲル Ganbold Tsengel
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第818号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (放射線医学)
学 位 論 文 題 目	Relationship between Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose PET/CT uptake and the plasma cell infiltration rate in the bone marrow of multiple myeloma patients (多発性骨髄腫におけるFDG-PETの有用性の検討：骨髄形質細胞割合とFDG集積の関連性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 久保田 一 徳 (副査) 教授 徳 田 信 子 教授 菱 沼 昭

論 文 内 容 の 要 旨

【Background】

Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with the radiopharmaceutical Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) accumulates in more metabolically active tissues and provides morphological and functional information regarding the human body. It is very useful for detecting bone damage; more than 80–90% of multiple myeloma (MM) patients have bone lesions, which is a myeloma-defining event. PET/CT also has the capacity to identify skeletal and extramedullary lesions with a sensitivity of approximately 80–90% and specificity of 70–100%.

The percentage of plasma cells in the bone marrow is an important index of disease activity. According to some reports, increased plasma-cell infiltration causes a higher FDG uptake in bone marrow. However, the FDG accumulation to MM lesion clinically is often uncertain.

【Purpose】

The current study investigated the relationship between maximum standardized uptake values (SUVmax) on FDG PET/CT and the plasma cell proliferation percentage in the bone marrow as well as hematological and biochemical test results of patients with MM. Moreover, we identified if there exist differences in parameters across different types of paraproteins and stages.

【Materials and methods】

This retrospective study was approved by the Ethics Committee of Dokkyo Medical University. Patients clinically and pathologically diagnosed with MM between 2012 and 2019 were selected from the database of the Dokkyo Medical University hospital, Japan. Unsuitable patients were excluded from the current study to avoid false uptake. We examined 60 patients. Hematological and biochemical tests were recorded and evaluated. The percentage of plasma cells in bone marrow aspiration samples was calculated. In PET/CT images, the SUVmax of the region of interest of the right posterior ilium (aspiration area) was measured. Relationships were examined using Spearman's correlation coefficient, and differences were identified using the Kruskal-Wallis test with SPSS.

【Results】

The average SUVmax of ROI of the right posterior ilium was between 1.34 and 7.76 (mean 2.74 ± 1.32), and the percentage of plasma cells in the bone marrow of the right posterior ilium was between 11.2 to 66.8 (mean 29.8 ± 11.1). A positive correlation was observed between FDG uptake and the percentage of plasma cells ($r=0.672$, $P<0.0001$).

We calculated the relationship between PET/CT scans and the parameter results. A correlation was not observed between FDG uptake and beta2-microglobulin (b2m) ($r=0.198$, $P=0.148$). Moreover, we evaluated the relationship between the plasma-cell infiltration rate and hematological and biochemical parameters; the results showed a significant correlation with CRP ($P=0.013$) and b2m ($P=0.035$).

【Discussion】

Previous studies reported a correlation between FDG uptake by bone marrow and plasma cell infiltration, while others showed that FDG uptake correlated with b2m and CRP. In this study, a positive correlation was observed between PET/CT FDG uptake and the plasma-cell infiltration rate ($r=0.672$, $P<0.0001$), CRP ($r=0.339$, $P=0.008$). However, no correlation was observed between FDG uptake and b2m ($r=0.198$, $P=0.148$). At this point, the results of current study are different from past reports. B2m is one of the most useful prognostic and staging factors in patients with MM. It reflects the whole aspect of the patients with MM. However, it cannot necessarily reflect the state of the local lesion, which also applies to other laboratory parameters.

In the current study, the correlation coefficient between FDG uptake and the plasma-cell infiltration rate is strong compared to some papers, because our population size was larger. Based on the results of our study, we can see that the plasma-cell infiltration rate correlates with FDG, CRP, or b2m. Therefore, we can assume that the plasma-cell infiltration rate has the potential to reflect the bone/ bone marrow involvement by FDG, body immunity condition by CRP, and prognostic value of MM by b2m, but this fact should be carefully considered.

On the contrary, FDG-PET/CT reflects the condition of a local lesion in an MM patient. The

plasma-cell infiltration rate also comprises local data for pathological data. Therefore, both are similar.

Based on these findings, an increased FDG uptake on PET/CT scan indicates a higher percentage of plasma cells in bone marrow, therefore, in addition to the bone marrow aspiration, PET/CT is a potentially good predictive indicator in the follow-up period because SUVmax values in the bone marrow of MM patients with recurrence will be elevated. In brief, FDG-PET/CT is useful in accurately checking the local existence of MM lesions. Furthermore, FDG-PET/CT is useful in judging the curative effect of MM. On the contrary, b2m levels provide general prognostic information and are useful for staging.

【Conclusion】

Increased FDG uptake by bone marrow correlated with the percentage of plasma cells. Some biochemical and hematological parameters were statistically different according to the stage and types of paraproteins. PET/CT is suitable for evaluating the condition of a patient and the activity of the MM lesion.

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

Fluorine-18 fluorodeoxyglucose (FDG) を用いたpositron emission tomography/computed tomography (PET/CT) は、糖代謝の活発な組織に蓄積され、形態的・機能的な情報を得ることができる。多発性骨髄腫では患者の80～90%以上に骨病変が見られるが、FDG-PET/CTは、骨病変および髄外病変を約80～90%の感度と70～100%の特異度で検出する。

申請論文では、臨床的および病理学的に多発性骨髄腫と診断された60人の患者について、FDG-PET/CTにおける右腸骨後面の関心領域（骨髄穿刺領域）のmaximum standardized uptake values (SUVmax) 値と骨髄における形質細胞割合、および血液学的・生化学的パラメータとの関係を調べている。更に、異常蛋白の種類やステージによって血液・生化学的パラメータに違いがあるかどうかを確認している。これらの相関性はSpearmanの相関係数を用いて調べ、有意差はKruskal-Wallis検定を用いて検討している。

その結果、右腸骨後面の関心領域の平均SUVmax値は1.34～7.76（平均値 2.74 ± 1.32 ）、右腸骨後面の骨髄中の形質細胞割合は11.2～66.8%（平均値 29.8 ± 11.1 ）であった。FDGの取込量と形質細胞割合には正の相関が認められた（ $r=0.672$, $P<0.0001$ ）。また、FDGの取込量とbeta2-microglobulin (b2m)の間には相関関係が認められなかった。

従来の研究では、骨髄中のFDGの取込量と形質細胞割合、b2mやCRPが相関するとの報告が多い。本研究では、PET/CTによるFDGの取込量と、形質細胞割合、CRPとの間には正の相関が認められたものの、FDGの取込量とb2mの間には相関関係は認められなかった。この点で、今回の研究結果は過去の報告とは異なっている。b2mは多発性骨髄腫患者の予後と病期を決定する最も有用な因子

の一つであり、また、多発性骨髄腫患者の病態の全体像を反映しているものの、必ずしも局所病変の状態を反映するものではない。一方、FDG-PET/CTでは、多発性骨髄腫患者の局所病変の状態を把握できる。即ち、FDG-PET/CTは、多発性骨髄腫病変の局所的な存在を正確に確認するのに有用であるのに対し、b2mは全身の病勢に関する情報を提供し、病期診断に適している。このように両者の臨床上的役割は異なっており、両者の特徴を分けて考えることで、病態および病勢の推定に有益な情報が得られると結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文の研究デザインは単施設の後向き横断研究であり、獨協医科大学臨床研究審査委員会の承認を得て研究を実施している。対象の設定は適切で標準的な計測法を用い客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

先行研究とは異なり、申請論文ではFDGの取込量とb2mの間には相関関係が認められなかった。これは、局所的な評価法と全身的な評価法の違いであることを申請論文は示している。理にかなった内容であり、先行研究よりも対象患者数が多いため導き出すことができたと思われる。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、確立された手法を用いて骨髄穿刺部位におけるFDGの取込量と形質細胞割合、およびFDGの取込量と血液学的・生化学的パラメータの関係を調べ、従来の報告を渉猟し多角的に比較・検討した上で結論を導き出している。論理的に矛盾はなく、関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、先行研究で曖昧であった多発性骨髄腫診療におけるFDG-PET/CTの役割と血液学的・生化学的パラメータとの関係を明確なものとした。適切な治療に結び付ける上で大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、FDG-PET/CTを用いた解析法と多発性骨髄腫の概要を学び、病理診断科の協力の下骨髄中の形質細胞割合を評価するトレーニングを行った上で、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。研究結果は当該領域の国際誌への掲載が決定しており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Dokkyo Medical Journal

(1 : 63-71, 2022)