

Concise report

Use of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography to monitor tocilizumab effect on vascular inflammation in giant cell arteritis

Kaitlin A. Quinn  ¹, Himanshu Dashora¹, Elaine Novakovich¹,
Mark A. Ahlman² and Peter C. Grayson¹

はじめに

- 巨細胞性動脈炎 (GCA) の疾患活動性評価は難しい。
 1. 症状が非特異的である
 2. 急性期炎症物質 (CRPなど) の変化は疾患活動性と相関するかもしれないし、相関しないかもしれない
 3. 治療が、臨床的効果と関係なく、検査結果に直接影響を与えるかもしれない (TCZなど)
- GCAの疾患活動性をPET-CTで評価した研究はわずかである

Table 2 EULAR recommendations for the use of imaging in LVV in clinical practice

Statement	LoE	LoA
1. In patients with suspected GCA, an early imaging test is recommended to complement the clinical criteria for diagnosing GCA, assuming high expertise and prompt availability of the imaging technique. Imaging should not delay initiation of treatment.	1	9.2 (2.1) 90% ≥8
2. In patients in whom there is a high clinical suspicion of GCA and a positive imaging test, the diagnosis of GCA may be made without an additional test (biopsy or further imaging). In patients with a low clinical probability and a negative imaging result, the diagnosis of GCA can be considered unlikely. In all other situations, additional efforts towards a diagnosis are necessary.	2	9.4 (1.0) 90% ≥8
3. Ultrasound of temporal±axillary arteries is recommended as the first imaging modality in patients with suspected predominantly cranial GCA*. A non-compressible 'halo' sign is the ultrasound finding most suggestive of GCA.	1	9.7 (0.6) 100% ≥8
4. High resolution MRI† of cranial arteries‡ to investigate mural inflammation may be used as an alternative for GCA diagnosis if ultrasound is not available or inconclusive.	2	9.2 (1.1) 90% >8
5. CT† and PET† are not recommended for the assessment of inflammation of cranial arteries.	5	9.5 (1.2) 95% >8
6. Ultrasound, PET, MRI and/or CT may be used for detection of mural inflammation and/or luminal changes in extracranial arteries to support the diagnosis of LV-GCA. Ultrasound is of limited value for assessment of aortitis.	3 (PET and CT) and 5 (MRI and ultrasound)	9.8 (0.6) 100% ≥8
7. In patients with suspected TAK, MRI to investigate mural inflammation and/or luminal changes should be used as the first imaging test to make a diagnosis of TAK, assuming high expertise and prompt availability of the technique.	3	9.1 (1.4) 90% >8
8. PET, CT and/or ultrasound may be used as alternative imaging modalities in patients with suspected TAK. Ultrasound is of limited value for assessment of the thoracic aorta.	3 (CT) and 5 (PET and ultrasound)	9.4 (0.8) 100% ≥8
9. Conventional angiography is not recommended for the diagnosis of GCA or TAK as it has been superseded by the previously mentioned imaging modalities.	5	9.8 (0.6) 100% ≥8
10. In patients with LVV (GCA or TAK) in whom a flare is suspected, imaging might be helpful to confirm or exclude it. Imaging is not routinely recommended for patients in clinical and biochemical remission.	5	9.4 (0.8) 100% ≥8
11. In patients with LVV (GCA or TAK), MRA, CTA and/or ultrasound may be used for long-term monitoring of structural damage, particularly to detect stenosis, occlusion, dilatation and/or aneurysms. The frequency of screening as well as the imaging method applied should be decided on an individual basis.	5	9.3 (1.2) 95% ≥8
12. Imaging examination should be done by a trained specialist using appropriate equipment, operational procedures and settings. The reliability of imaging, which has often been a concern, can be improved by specific training. Suggestions for technical and operational parameters are depicted in box 1 .	5	9.8 (0.6) 100% ≥8

Table 2 EULAR recommendations for the use of imaging in LVV in clinical practice

Statement	Grade	Level of Evidence
6. LV-GCAの診断をサポートするため、US, PET , MRI, CTは、頭蓋外動脈の壁の炎症や内腔の変化を検出するために使用されるかもしれない。		
4. High resolution MRI of cranial arteries to investigate mural inflammation may be used as an alternative for GCA diagnosis if ultrasound is not available or inconclusive.	2	9.2 (1.1) 90% >8
5. CT† and PET† are not recommended for the assessment of inflammation of cranial arteries.	5	9.5 (1.2) 8
8. TAKを疑う患者では、(MRIの) 代わりとなる画像検査として PET , CT, USが使用されるかもしれない。		
9. Conventional angiography is not recommended for the diagnosis of GCA or TAK as it has been superseded by the previously mentioned imaging modalities.	5	9.6 (0.6) 100% ≥8
10. In patients with LVV (GCA or TAK) in whom a flare is suspected, imaging might be helpful to confirm or exclude it. Imaging is not routinely recommended for patients in clinical and biochemical remission.	5	9.4 (0.8) 100% ≥8
11. In patients with LVV (GCA or TAK), MRA, CTA and/or ultrasound may be used for long-term monitoring of structural damage, particularly to detect stenosis, occlusion, dilatation and/or aneurysms. The frequency of screening as well as the imaging method applied should be decided on an individual basis.	5	9.3 (1.2) 95% ≥8
12. Imaging examination should be done by a trained specialist using appropriate equipment, operational procedures and settings. The reliability of imaging, which has often been a concern, can be improved by specific training. Suggestions for technical and operational parameters are depicted in box 1 .	5	9.8 (0.6) 100% ≥8

Table 2

Stat

1.

a

2.

a

G

3.

c

4.

u

5.

6.

s

7.

t

8.

v

9.

n

1

r

11.

part

applied

12.

Imaging

reliability of imaging, which has often been a concern, can be improved by specific training. Suggestions for technical and operational parameters are depicted in [box 1](#).

10. 再燃が疑われるLVV (GCA or TAK) の患者では、画像検査は再燃を確定あるいは除外するのに有用かもしれない。臨床上、生化学的に寛解状態の患者ではルーチンに撮像することは勧められない。

臨床上完全寛解の患者でトレーサーの取り込みが続いているのが、わずかな炎症によるものなのかリモデリングによるものなのか、これらの所見が将来的な血管アウトカムに影響を与えるものかは、今後の研究で明らかにされなければならない課題。

9.8 (0.6)

100%

≥8

Table 2 EULAR recommendations for the use of imaging in LVV in clinical practice

Statement	LoE	LoA
1. In patients with suspected GCA, an early imaging test is recommended to complement the clinical criteria for diagnosing GCA, assuming high expertise and prompt availability of the imaging technique. Imaging should not delay initiation of treatment.	1	9.2 (2.1) 90% ≥8
2. In patients in whom there is a high clinical suspicion of GCA and a positive imaging test, the diagnosis of GCA may be made without an additional test (biopsy or further imaging). In patients with a low clinical probability and a negative imaging result, the diagnosis of GCA cannot be made.	2	9.4 (1.0) 90% ≥8
3. In patients with suspected GCA, MRI is recommended as the first-line imaging modality.	1	9.2 (2.1) 90% ≥8
4. In patients with suspected GCA, ultrasound is recommended as the first-line imaging modality.	1	9.2 (2.1) 90% ≥8
5. In patients with suspected GCA, CT is not recommended as the first-line imaging modality.	1	9.2 (2.1) 90% ≥8
6. In patients with suspected GCA, PET is not recommended as the first-line imaging modality.	1	9.2 (2.1) 90% ≥8
7. In patients with suspected GCA, PET is not recommended as the first-line imaging modality.	1	9.2 (2.1) 90% ≥8
8. In patients with suspected GCA, PET is not recommended as the first-line imaging modality.	1	9.2 (2.1) 90% ≥8
9. Conventional angiography is not recommended for the diagnosis of GCA or TAK as it has been superseded by the previously mentioned imaging modalities.	5	9.8 (0.6) 100% ≥8
10. In patients with LVV (GCA or TAK) in whom a flare is suspected, imaging might be helpful to confirm or exclude it. Imaging is not routinely recommended for patients in clinical and biochemical remission.	5	9.4 (0.8) 100% ≥8
11. In patients with LVV (GCA or TAK), MRA, CTA and/or ultrasound may be used for long-term monitoring of structural damage, particularly to detect stenosis, occlusion, dilatation and/or aneurysms. The frequency of screening as well as the imaging method applied should be decided on an individual basis.	5	9.3 (1.2) 95% ≥8
12. Imaging examination should be done by a trained specialist using appropriate equipment, operational procedures and settings. The reliability of imaging, which has often been a concern, can be improved by specific training. Suggestions for technical and operational parameters are depicted in box 1 .	5	9.8 (0.6) 100% ≥8

11. LVV (GCA or TAK) の患者では、MRA, CTA, USは構造的ダメージ、特に狭窄/閉塞/拡張/瘤を検出するための長期的なモニタリングのために使用されるかもしれない。

まとめ

- PETはLV-GCAやTAKの診断に有用かもしれない。
- 再燃を疑う場合も画像検査は有用かもしれない。
- 臨床的に寛解状態でもPETで集積が見られうるが、それが活動性を表しているのか血管リモデリングを見ているだけなのかは分かっていない。そのためルーチンでのPET評価は勧められない。
- 構造的変化の評価は、PETよりもCT, MRI, USが良い。

目的

- GCA患者で、FDG-PETによって計測できる血管の炎症に対するTCZの時間依存的な効果を評価すること

患者と評価

- 北米メリーランド州ベセスダにあるNIHで進行中の前向き観察コホート研究からリクルート。
- 全ての患者は1990年ACRのGCA改訂分類基準を満たした。
- TCZ開始前、TCZ開始後6か月毎のPET-CTを比較

臨床評価とマネジメント

- それぞれの診察で、臨床、検査、画像的評価を施行
- 臨床評価と画像評価はそれぞれブラインドされた
- 10年以上のFDG-PET診療経験のある一人の核医学専門医が、臨床データはブラインドされた状態で、全てのPET検査を解釈した

活動性がある状態：評価時点で血管炎に直接起因する臨床徴候がある状態と定義。倦怠感や炎症反応上昇のみでは、活動性があると考えない。

寛解：血管炎に直接起因する臨床徴候がない状態

FDG-PET画像評価

PETVAS (PET vascular activity score)

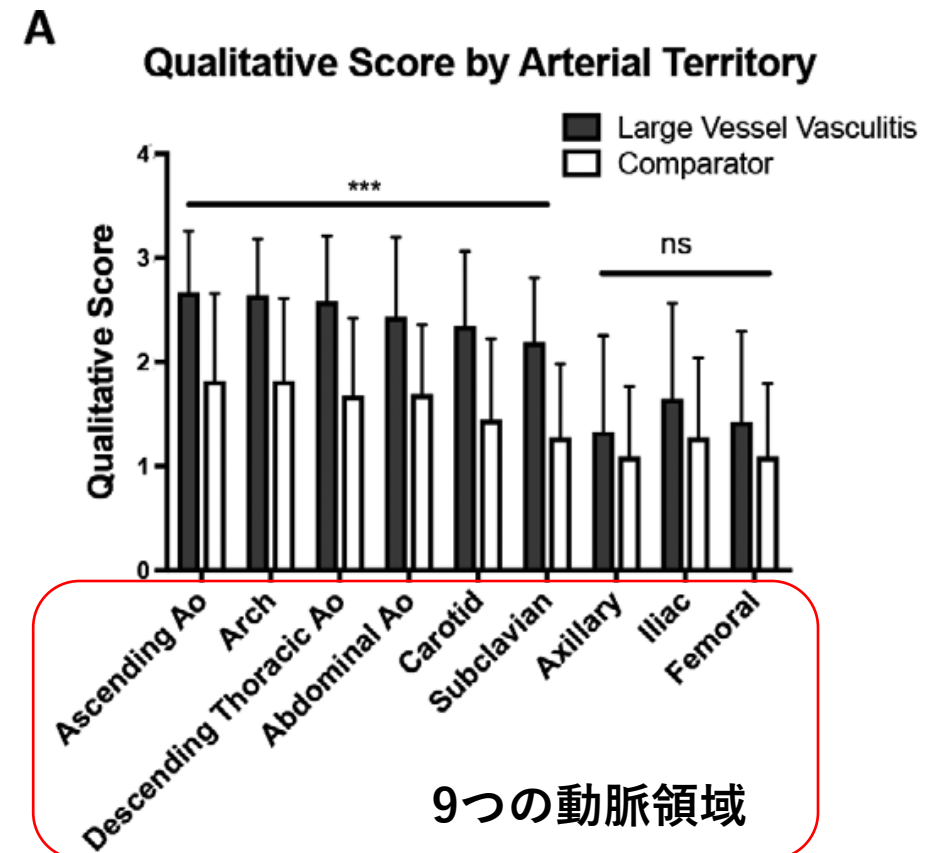
9つの動脈領域それぞれで
FDG uptakeの程度を評価し
スコアリング (0-27)。

0=uptakeなし

1=肝より弱いuptake

2=肝と同程度のuptake

3=肝よりも強いuptake



結果

	Total (n=25)
年齢 (中央値, years, IQR)	70.5 (63.7-75.9)
性別 (n, % female)	19 (76%)
疾患活動性(n, % active)	25 (100%)
新規発症	7 (28%)
再燃	18 (72%)
罹病期間 (中央値, years, IQR)	1.5 (0.6-2.4)
臨床症状	
頭蓋内症状 ^a (n, %)	9 (36%)
失明 (n, %)	2 (8%)
全身症状 (n, %)	13 (52%)
PMR/ LV-GCAの症状 ^b (n, %)	19 (76%)
CRP (中央値, mg/L, IQR)	8.9 (2.6-21.6)
ESR (中央値, mm/h, IQR)	21.0 (9.0-37.0)
TAB 陽性 ^c (n, %)	16 (64%)
LV-GCA (angiographic involvement ^d)	15 (60%)
Both TAB positive and LV-GCA ^e	6 (24%)
Global interpretation of PET ^f (n, % active)	24 (100%)
以前のMTXでの治療歴 (n, %)	14 (56%)
PSL治療 (n, %)	16 (64%)

- ・ コホートに参加したGCA患者74名のうち、25名が研究参加後にTCZで治療された。

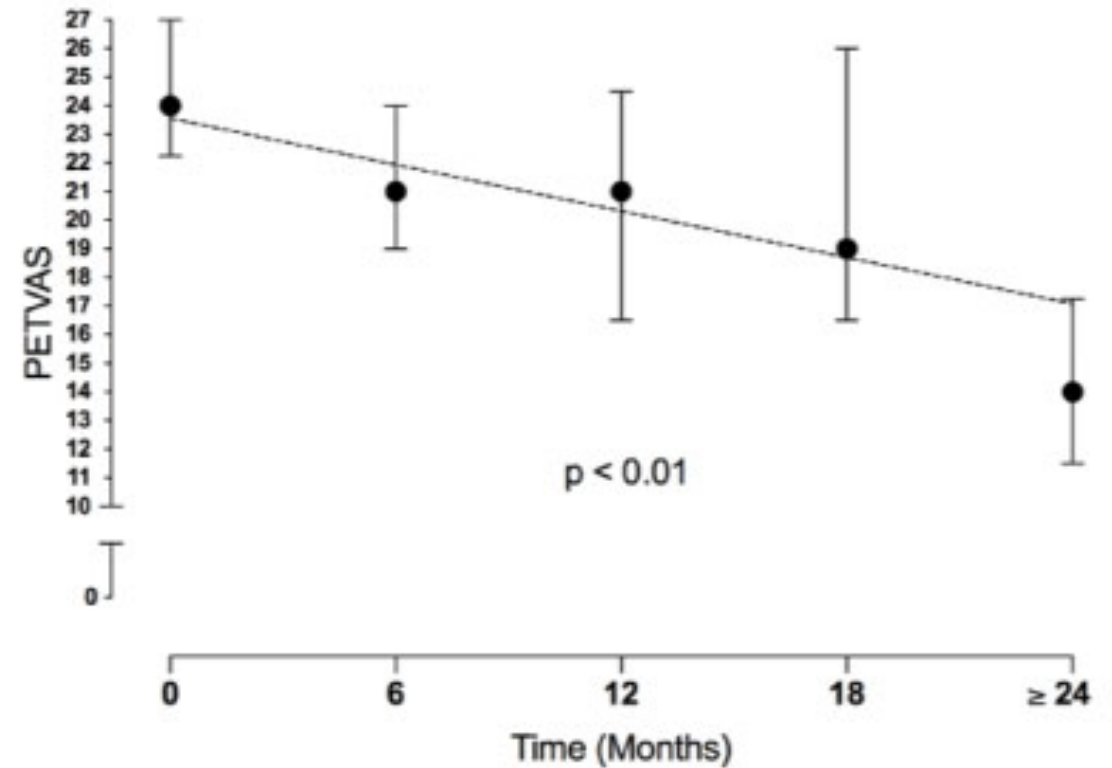
- ・ 56%の患者は以前MTXを使用していたが、TCZが開始された時には中止されていた。

TCZ治療後のFDG-PET活動性の評価

- TCZ治療中だが臨床的に活動性あり 3/25名 (12%)
- FDG-PETで活動性血管炎の持続あり 11/25名 (44%)
 - TCZ開始と撮像の間隔 中央値 1.1年
 - 臨床的に活動性のある3名を含む
 - 直近のフォローアップ時のPET-CTは、ベースラインと比較してPETVASが有意に減少

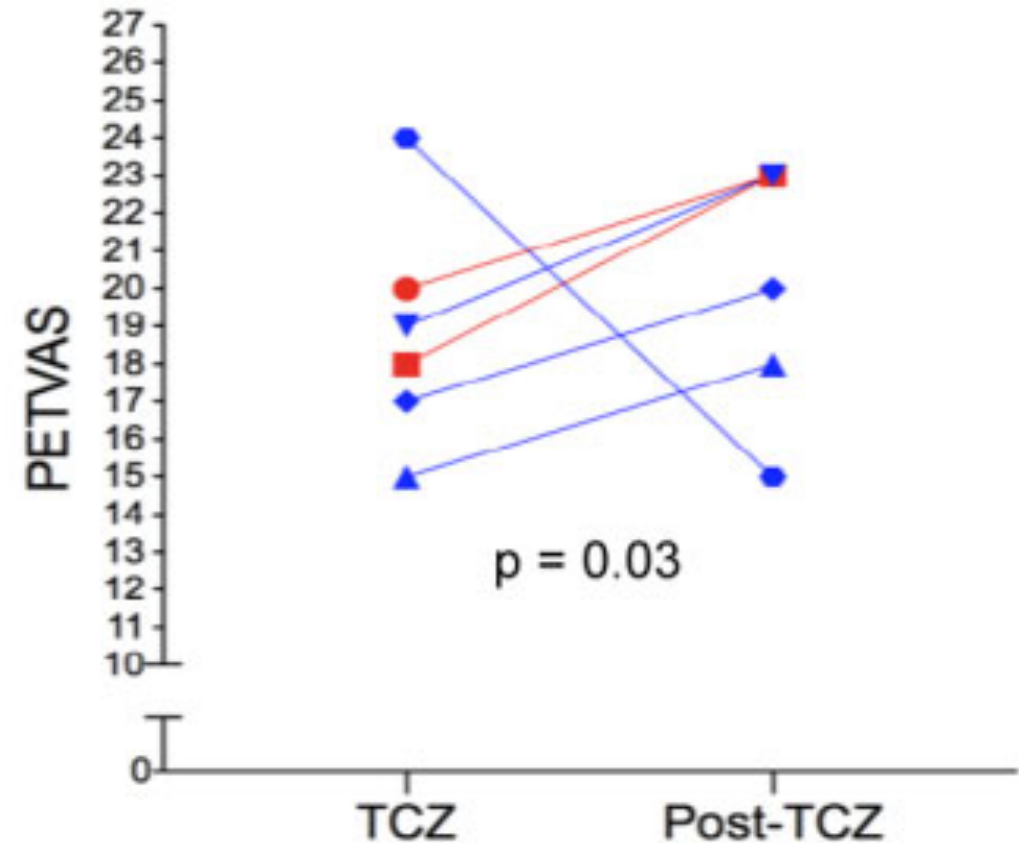
FDG-PETでの疾患活動性の縦断的变化

- 25名全ての患者で、TCZ治療6か月後のFDG-PETでPETVASの有意な改善を認めた。
- TCZ治療1年後と18か月以降のFDG-PETはそれぞれ12名(48%)と19名(76%)で施行された。
- FDG uptakeの改善度合いは治療1年目と2年目で同等だった。



FDG-PETでの疾患活動性の縦断的变化

- 6名が試験期間中にTCZを中止
 - 5名：臨床的寛解達成後、医師の裁量で
 - 1名：疾患活動性が持続するため
- TCZ中止とその後のFDG-PETまでの時間の中央値は0.5年 (IQR 0.5-0.9年)
- 5/6名でPETVASの悪化を認めた
- PETVAS悪化を認めた2/5名が、6か月以内に再燃しTCZを再開した (再燃しなかった3名はTCZは再開せず)



ディスカッション

- TCZ治療を受けている活動性のあるGCA患者では、連続的に評価されたPETVASは有意に減少し、GC治療と関係なく疾患活動性の臨床的改善を認めた。
- TCZ治療により血管の炎症は1年時点で改善が見られ、治療2年目でも同程度の改善が見られた。
- TCZ使用患者の44%は中央値1.1年のフォローアップ時点で、PETにおける活動性血管炎の所見があった。
- TCZはGCAによる血管の炎症を改善はさせるが正常化はさせず、疾患活動性を緩やかにさせるだけなのかもしれない。
あるいは、1年以上の治療期間が望ましい患者がいるのかもしれない。

本研究の限界

- 単一施設の研究であり紹介バイアスがある
- GC単剤あるいは別のsteroid-sparing agentでの比較群が含まれていない
- 従来の核種投与1時間後の撮像ではなく、2時間後に撮像するdelayed FDG-PET imaging protocolが用いられた。
この撮像法は感度が上昇するため従来の撮像方法との比較ができない。
- 患者数が少ない。

まとめ

- FDG-PETの血管uptakeはTCZによる治療に反応して有意に低下するが、治療1年時点でも50%弱の患者でuptakeは持続していた。
- 血管の炎症は、TCZ治療1年目と2年目で同程度に改善した。
- TCZ中止後のFDG-PETでは、大部分の患者でPETVASの悪化が見られた。しかし短期間のフォローでは、全例が再燃するわけではなかった。