

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591792

研究課題名(和文) MDCT/PETを用いた非侵襲的な冠動脈不安定プラーク検出に関する研究

研究課題名(英文) Non-invasive detection of coronary arterial vulnerable plaque using MDCT/PET.

研究代表者

汲田 伸一郎 (Kumita, Shin-ichiro)

日本医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70234523

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：FDGは悪性腫瘍以外にも、炎症巣に集積するが、心臓領域では生理的集積により臨床応用されていない。そこで被験者に24時間以上の炭水化物制限を行ったところ、心筋への生理的集積を完全に抑制できた。この前処置を用い、急性心筋梗塞、不安定狭心症および安定労作性狭心症に対し、FDG-PET検査を施行した。結果、急性冠症候群例においては、責任冠動脈に一致した領域にFDGの高集積が得られ、冠動脈の炎症を捉えているものと考えられた。これに対し、安定労作性狭心症例の冠動脈にはFDGの高集積はみられなかった。食事制限を前処置としたFDG-PET検査により不安定プラークの炎症を捉えることが可能と考えられた。

研究成果の概要(英文)：A major obstacle in diagnosing a myocardial inflammation using F-18-FDG (FDG) PET/CT is the uncomfortably high physiological FDG accumulation in the myocardium, which interferes with the recognition of abnormal FDG uptake. Suppression of this unfavorable uptake might improve the clinical usefulness of FDG-PET/CT for identifying cardiac inflammatory diseases such as vulnerable plaque. Over-24-hour carbohydrate restriction with an additional LCHF diet one hour before the administration of FDG significantly suppressed myocardial physiological FDG uptake. Using this pretreatment, patients with coronary artery disease (acute myocardial infarction, unstable angina, stable effort angina) were performed FDG myocardial scanning. FDG myocardial imaging have demonstrated the inflammaory lesions at the coronary artery in patients with acute coronary syndrome.

研究分野：放射線医学

キーワード：FDG-PET 冠動脈 MDCT 不安定プラーク

1. 研究開始当初の背景

冠動脈粥腫(プラーク)の破綻により急性冠症候群が生じ、時に致死的な状態に至る。破綻を来す前の不安定なプラークを非侵襲的に検出することが可能となれば、急性冠症候群の発生を未然に防ぐことができる。

2. 研究の目的

近年、非侵襲的な冠動脈画像検査として、多列検出器コンピュータ断層撮影(MDCT)を用いた冠動脈造影は飛躍的な進歩を遂げた。冠動脈 CT では、血管内腔の狭窄度評価に加え血管壁の情報を得ることも可能であり、プラークの CT 値によってその性状を推察し不安定性を評価する試みが行われている。プラークは冠動脈の血管の内膜にコレステロールや脂肪などの物質と血中にあるマクロファージといわれる物質(脂質コア)が沈着したものであるため、脂質コアに富んだプラークは冠動脈 CT にて CT 値の低い(Low density)プラークとして描出される。しかしながら、64 列や 320 列など多列化の進んだ CT では、無症候性の動脈硬化症例において複数個の Low density プラークが検出されることも少なくない。すなわち Low density プラークを検出するのみでは、真の不安定プラークの検出に至ったとは言えない。

脂質に富んだプラークが破綻する前には、必ずプラークに炎症性浸潤が生じる。プラークの炎症を非侵襲的に捉えることができれば、真の不安定プラークの検出に限りなく近づくこととなる。炎症を検出する非侵襲的画像診断として、ポジトロン放出断層撮影法(PET)が挙げられる。悪性腫瘍の検出に国内保険適用となっている PET 用製剤の¹⁸F-FDG(糖代謝製剤)は、悪性腫瘍の他、マクロファージの活性化をも表現するため、炎症巣に集積することが知られている。事実、頸動脈プラークにおいては、症候性プラークに FDG 集積がみられることが報告されている。

それでは何故、これまで冠動脈プラークにおける炎症性浸潤を FDG 集積で検出する方法が確立できなかったのか。その原因は FDG が心筋に非特異的に取り込まれるためである。心臓のエネルギー基質は、約 70%が脂肪酸代謝であり、残り 30%が糖代謝である。FDG はブドウ糖のアナログであり、糖代謝を行っている臓器に取り込まれるため、心筋にも集積がみられる。

そこで、我々は心筋の非特異的 FDG 集積を消失させるための臨床研究に取り組み、FDG-PET 検査の前処置として 24 時間前からエネルギー基質をコントロール(低炭水化物・高脂肪食摂取)することにより、心臓からの FDG 集積を除去する方法を確立するための検討を行った。

64 列 CT を用いた冠動脈 CT により Low density プラークを検出し、同症例に対しエネルギーコントロールの前処置を施した

¹⁸F-FDG PET 検査を施行したのちに、CT/PET の融合像を作成する。これにより真の不安定プラークの検出を行いうると考える。

3. 研究の方法

(1)FDG の生理的心筋集積の抑制

14 例の健常ボランティア(男性 6 例、女性 8 例、平均年齢 51 歳)を対象とした。

まずコントロールとして、悪性腫瘍の検査で用いる 6 時間以上の絶食を行ったのちに FDG-PET/CT 検査を施行した。また生理的心筋集積抑制プロトコール下の FDG-PET/CT を平均 34.3±22.8 日の間隔をあけて施行した。生理的心筋集積抑制プロトコールでは、24 時間以上の炭水化物摂取制限を行い、糖質は 10g 以下とした。その間、水および糖質を含まない水分の摂取は可とした。

FDG-PET 検査は、16 列の CT を搭載した Philips 社製の GEMINI TF 16 を用い、4MBq/kg の FDG を投与した後、1 時間後より 1 ベッドポジションあたり 3 分間の PET データ収集を行い、CT による吸収補正を行った。

得られた心筋データの横断面像より左室心筋に関心領域(ROI)を設定し、心筋集積指標として SUVmax の算出を行った。

また 2 度の PET 撮像における血糖、インスリン、遊離脂肪酸および中性脂肪を測定し、比較検討を行った。

(2)ファントム実験

微細で微弱な冠動脈の炎症巣を FDG-PET 検査で捉えるために、データ収集時の設定が重要となる。データ収集条件を決めるために、F-18 線源を用いたファントム実験を行った。

まず線源のサイズは PET の空間分解能である 4mm 径と最小に設定した。つぎに比較的弱い炎症を想定して SUVmax=4.0、強い炎症巣を想定した SUVmax=8.0 と二種類の線源を作成した。

つぎにデータ収集モードに関してであるが、通常の PET データ収集モードに加えて、高分解能モードである TOF(Time of flight)モード設定を行った。さらにマトリックスに関しても、通常の 144×144 に加えて、288×288 の設定に関し、ファントム実験を施行した。

(3)冠動脈疾患への臨床応用

冠動脈疾患における FDG-PET を用いた冠動脈(プラーク)炎症巣の陽性描出であるが、炎症が治まった段階では、捉えにくくなることは容易に想像がつく。そこで PET 検査を施行する施設(日本医科大学健診医療センター)の PET 検査枠の改変を行った。当健診医療センターは 3 台の PET/CT 機を保有して

いるが、悪性腫瘍の検出・転移診断あるいは癌検診などで PET 検査枠が占められており、心臓疾患における緊急検査枠を確保することは困難である。そこで、週半日の枠をあらかじめ緊急心臓枠として抑え、1 台の PET/CT 機をすぐにでも使用できる体制を整えた。

前述した如く、炎症が治まった時点での冠動脈（プラーク）検出能は低下すると考えられるため、心疾患に関して原則的に最終発作から 1 週間以内に FDG-PET 撮像を行うこととした。これにより活動性のある冠動脈（プラーク）の陽性描出が可能になると考えた。

4. 研究成果

(1) FDG の生理的心筋集積の抑制

健常ボランティア 14 名において、従来 6 時間絶食後の FDG-PET 撮像においては 6 例 (42.9%) のみに生理的心筋集積の抑制が認められたのに対し、24 時間以上の炭水化物制限プロトコールでは全例 (100%) で完全な心筋集積抑制が得られた。

定量解析においても、左室心筋の SUVmax は従来法の 3.18 に対し、抑制プロトコールでは 1.30 とほぼバックグラウンドと同等まで集積は抑制されていた。

また PET 撮像における血糖、インスリン、遊離脂肪酸および中性脂肪は、両群にて有意差を示さなかった。この結果は、これまで生理的心筋集積抑制のために行われていたヘパリン投与方法など遊離脂肪酸を上昇させる手法は、心筋抑制には効果が低いことが示唆される結果である。

(2) ファントム実験

ファントム実験において、まず SUVmax=8.0 の強い炎症を想定した線源は、従来収集モード、高分解能 TOF モードの両者とも F-18 集積を認識することが可能であったが、TOF モードの 288×288 マトリックス収集が、最も明瞭に捉えられていた。

微弱な炎症巣を想定した SUVmax=4.0 線源を用いた実験においては、唯一、TOF モードの 288×288 マトリックス収集のみが F-18 集積を認識することが可能であった。

以上の、健常ボランティアによる検討およびファントム実験の結果により、冠動脈症例への応用におけるプロトコールとしては、前処置として 24 時間以上の炭水化物制限を採用し、PET データ収集としては TOF モードの 288×288 マトリックス収集を採用した。さらに active な冠動脈（プラーク）の炎症巣を陽性描出するために、最終発作から 1 週間以内に FDG-PET 撮像を行うこととした。

(3) 冠動脈疾患への臨床応用

急性心筋梗塞および不安定狭心症を含めた急性冠症候群においては、罹患冠動脈（梗塞責任冠動脈）に明瞭な FDG 高集積を捉えることが可能であった。

図 1 は、左前下行枝閉塞による急性心筋梗塞で発症当日にステント留置術を施行した症例である。発症 1 週間後に生理的心筋集積抑制下の FDG-PET を施行すると、左前下行枝のステント周囲および大動脈壁に一致した FDG 高集積が捉えられた。

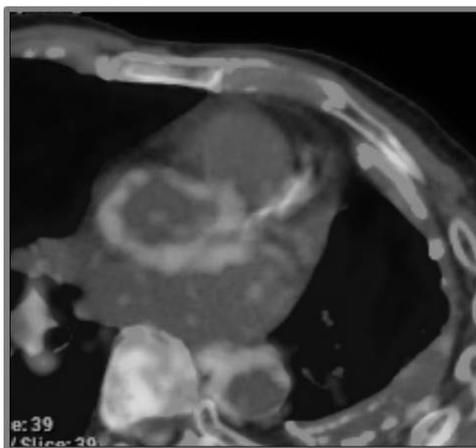


図 1

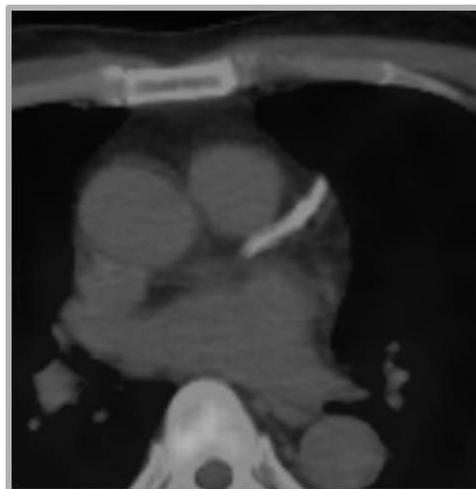


図 2

図 2 は安定労作性狭心症例で虚血の責任冠動脈である左前下行枝にステントを留置した 1 週間後の FDG-PET 心筋像である。図 1 症例と異なり、ステント周囲に FDG の高集積は認められなかった。

同じステント留置 1 週間後の症例でも、急性冠症候群例のように冠動脈（プラーク）に強い炎症が存在しないと、FDG 集積亢進として捉えられないことが証明できた。

以上の検討より、生理的心筋集積抑制下で発症 1 週間後の急性冠症候群例であれば、責任冠動脈の炎症を捉えることが可能であり、プラークの炎症・不安定性を評価しうる検査法であると考えられる。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

- 1) Kobayashi Y, Kumita S, et al:
Significant suppression of myocardial 18F-fluorodeoxyglucose uptake using 24-h carbohydrate restriction and a low-carbohydrate, high-fat diet. *Journal of Cardiology* 2013; 62(5):314-319.
- 2) 汲田伸一郎, 他: 核医学による動脈硬化イメージング. *臨床放射線* 2013; 58(7):955-962.
- 3) 汲田伸一郎, 他: 本邦における PET 検査の今後の展望. *新医療* 2013; 459: 24-27.
- 4) 汲田伸一郎, 他: 心臓核医学検査の展望. *心臓* 2013; 45(10):1229-33.
- 5) 小林靖宏, 天野康雄, 吾妻安良太, 汲田伸一郎: 心臓サルコイドーシスの画像診断. *呼吸器内科* 2013; 24(3):284-291.
- 6) 小林靖宏, 汲田伸一郎: 生理的心筋集積抑制処置下 FDG-PET による心サルコイドーシスの炎症評価. *心臓核医学* 2014; 16(1):3-4

〔学会発表〕(計 12 件)

- 1) 汲田伸一郎: 心臓 SPECT/PET の臨床応用. STR メディカルカンファレンス(福島) 2012. 11
- 2) 汲田伸一郎: 心臓 PET の可能性; CT フュージョンから炎症評価まで. 第 1 回 城南心臓画像診断カンファレンス 2012. 12
- 3) 汲田伸一郎, 小林靖宏, 林宏光: Coronary CTA と SPECT/PET を用いた画像の融合. 第 23 回 日本心血管画像動態学会 2013. 1
- 4) 汲田伸一郎, 他: 心臓 PET の臨床応用. 第 72 回 日本医学放射線学会(横浜), 2013.4.
- 5) 小林靖宏, 汲田伸一郎: 心サルコイドーシスを如何に診断するか. 第 23 回心臓核医学会総会・学術大会(東京), 2013.6.
- 6) 汲田伸一郎: マルチモダリティ時代の心臓核医学. 第 1 回 心臓核医学講演会, 2013.7.
- 7) Kobayashi Y, Ishihara K, Fukushima Y, Kumita S: Clinical application of F-18-Fluorodeoxyglucose PET/CT with long-term low-carbohydrate diet preparation for the diagnosis of patients of cardiac sarcoidosis. *Annular Congress of the European Association of Nuclear Medicine* 2013 (Lyon), 2013.10.
- 8) 汲田伸一郎, 他: Multimodality により心筋を診る. 第 24 回日本心血管画像動態学会・第 78 回日本心臓血管放射線研究会(合同シンポジウム), 2014.1.

- 9) 汲田伸一郎: 進化する心臓画像診断 第 17 回 多摩川フォーラム 2014.5
- 10) 汲田伸一郎: 最適な心臓 SPECT/PET 検査プロトコルを考える. 第 34 回 神奈川 PET/SPECT 研究会 2014.5
- 11) 汲田伸一郎: ここまでわかる! 心臓画像診断 第 3 回多摩血管-代謝研究会 2014.10
- 12) 汲田伸一郎: 虚血心における心筋 SPECT/PET の臨床応用. 東葛循環器画像研究会 2014.10

〔図書〕(計 2 件)

- 1) 汲田伸一郎, 桐山智成. 心・大血管核医学 (SPECT, PET/CT). 放射線医学: 核医学・PET・SPECT (檜林勇, 杉村和朗 監修). pp 22-30. 金芳堂 2012
- 2) 汲田伸一郎, 小林靖宏: [分担]心不全の原因・病態に迫る検査: PET はどのような症例に行うべきか?. 変貌する心不全診療(伊藤浩 編集), 2013; pp 103-106, 南江堂.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

汲田伸一郎 (KUMITA, Shin-ichiro)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 70234523