

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03592

研究課題名（和文）高分解能PET装置を用いた冠動脈プラーク炎症病変の可視化と心筋梗塞発症の機序解明

研究課題名（英文）Visualization of inflammation in coronary artery plaque and elucidation of the mechanism of myocardial infarction development by using high resolution PET scan

研究代表者

納谷 昌直（Naya, Masanao）

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：20455637

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：北海道大学病院での自主臨床試験への承認を得て、健常人6名、安定狭心症患者9名、急性心筋梗塞患者34名の計49名を前向きに登録した。18F-FDG digital PET/CTを施行し、SUV値から炎症活動度を測定した。撮像プロトコルの最適化を行い、冠動脈左主幹部、左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈の動脈炎症を可視化した。頸動脈、胸部大動脈、腹部大動脈に集積したFDGの集積強度、集積範囲をSUVmax値を用いて、客観的かつ定量的に測定できた。左前下行枝近位部のSUVmax値を健常人、安定狭心症患者、急性心筋梗塞患者の3群で比較したところ急性心筋梗塞患者で高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性心筋梗塞は予兆なく突然発症することが多いが、高リスク患者を高感度で検出する方法は未解決である。心臓カテーテルと血管内超音波にてプラーク性状・形態・薄い線維性皮膜など不安定プラークを検出可能であるが、無症候性患者への侵襲的検査は倫理的な問題があり、さらには肝心な炎症の活動性を評価ができない。本研究の意義は、最新型PET/CT装置をいち早く導入し、冠動脈、頸動脈、大動脈といった血管の炎症の可視化と定量評価を確立したことにある。この研究により、冠動脈疾患患者に対して、心筋梗塞発症リスクのある病変や患者を同定し、致死的な心血管イベントを予防・治療できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：After the approval of the voluntary clinical trial at Hokkaido University Hospital, a total of 49 patients, including 6 healthy subjects, 9 patients with stable angina, and 34 patients with acute myocardial infarction, were studied. 18F-FDG digital PET / CT was performed, and inflammatory activity was quantitatively measured from the SUV value. The imaging protocol was optimized to visualize arterial inflammation of the left main trunk of the coronary artery, the left anterior descending branch, the left circumflex branch, and the right coronary artery. The accumulation intensity and range of FDG accumulated in the carotid artery, thoracic aorta, and abdominal aorta could be objectively and quantitatively assessed. When the SUVmax value in the proximal part of the left anterior descending branch was compared in the three groups of healthy subjects, patients with stable angina, and patients with acute myocardial infarction, it was higher in patients with acute myocardial infarction.

研究分野：循環器内科

キーワード：炎症性プラーク 冠動脈疾患 冠動脈プラーク 頸動脈プラーク 高分解能PET

1. 研究開始当初の背景

冠動脈疾患では、導管血管である冠動脈の狭窄によりその末梢の冠血流量が低下し心筋虚血を生じる。糖尿病や喫煙などの冠危険因子により血管壁にマクロファージなどの炎症性細胞が浸潤しながら冠動脈プラークが増大し狭窄が促進されるが、その過程で動脈プラークの破綻から血栓閉塞により心筋梗塞を引き起こすと、急性心不全や不整脈、強いては心臓死を引き起こす。従って、破綻しやすい不安定プラークを同定することは日常診療において重要な課題である。不安定プラークになる過程においては、動脈の炎症がその引き金になり、血管が破綻することによりソフトプラークが血管内に暴露され血小板と反応し血栓形成し血管を閉塞する。急性心筋梗塞は予兆なく突然発症することが多いが、高リスク患者を高感度で検出する方法は未解決である。心臓カテーテルと血管内超音波にてプラーク性状・形態・薄い線維性皮膜など不安定プラークを検出可能であるが、無症候性患者への侵襲的検査は倫理的な問題があり、さらには肝心な炎症の活動性を評価ができない。非侵襲的に炎症を捉える方法として¹⁸F-FDG PET 検査が挙げられる。マクロファージは増殖の際にブドウ糖を多く消費するため、ブドウ糖に類似したトレーサである¹⁸F-FDG が有意に集積する。従って、2018年4月の診療報酬改定では、大型血管炎や心臓サルコイドーシスにも保険適用された。一方、心臓は拍動し、冠動脈は血管径が2~4mm程度と細く、これまでの装置では時間及び空間分解能の限界から冠動脈病変への応用には限界があった。最新型高分解能 PET/CT 装置では、3mm程度の病変を検出できるため、心電図同期にて拍動下の心臓評価が可能となる。今回、申請者の得意とする生体機能イメージング手法を用いて冠動脈疾患患者における冠動脈炎症活動度を可視化することで心臓死高リスク患者を同定し、治療戦略上の本質的な課題について急性心筋梗塞を撲滅すべく本臨床研究を企画立案した。

2. 研究の目的

これまでの医学の未解決点として、(1) 急性心筋梗塞における冠動脈プラーク炎症の可視化がなされていない。(2) 糖尿病を初めとした生活習慣病患者の冠動脈プラーク炎症の広がりや重症度が検証されていない。(3) 急性心筋梗塞後に心筋壊死組織が全身の動脈の炎症を誘発する可能性もある。(4) 炎症抑制に有効な予防・治療法もわかっていない。これらの循環器領域での重大な課題を解決すべく、本研究では下記を目的とした。

非侵襲的炎症性プラークの可視化：最新型高分解能 PET/CT を用いて冠動脈と頸動脈の炎症性プラークを測定するための撮影プロトコルおよび解析プログラムを確立する。

健常者や安定狭心症患者と比較して急性心筋梗塞患者の冠動脈炎症の重症度を評価する。

3. 研究の方法

研究プロトコルを作成し、北海道大学病院での自主臨床試験への承認を得て、北海道大学病院および関連施設の循環器内科にて同意が得られた冠動脈疾患患者および健常人を登録した。健常人6名、安定狭心症患者9名、急性心筋梗塞患者34名の計49名を前向きに登録した。スクリーニング検査を行い、18時間の絶食後に¹⁸F-FDG digital PET/CT を施行し、standardized uptake value (SUV) 値から炎症活動度を測定した。

4. 研究成果

撮像プロトコルの最適化を行い、冠動脈左主幹部、左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈の動脈炎症を可視化することに成功した(図1)。さらに、頸動脈、胸部大動脈、腹部大動脈においても動脈炎症を描出できた。心血管系に集積したFDGの集積強度、集積範囲をSUVmax値を用いて、客観的かつ定量的に測定できた。

左前下行枝近位部のSUVmax値を健常者、安定狭心症患者、急性心筋梗塞患者の3群で比較したところ急性心筋梗塞患者で高値であった(図2)。

予後調査を行ったところ、イベントの発生が少なく、予後解析は今後の課題と考えられた。本研究の意義は、最新型PET/CT装置をいち早く導入し、冠動脈、頸動脈、大動脈といった血管の炎症の可視化と定量評価を確立したことにある。この研究により、冠動脈疾患患者に対して、心筋梗塞発症リスクのある病変や患者を同定し致死的な心血管イベントを予防・治療できる可能性がある。

図 1.

安定狭心症

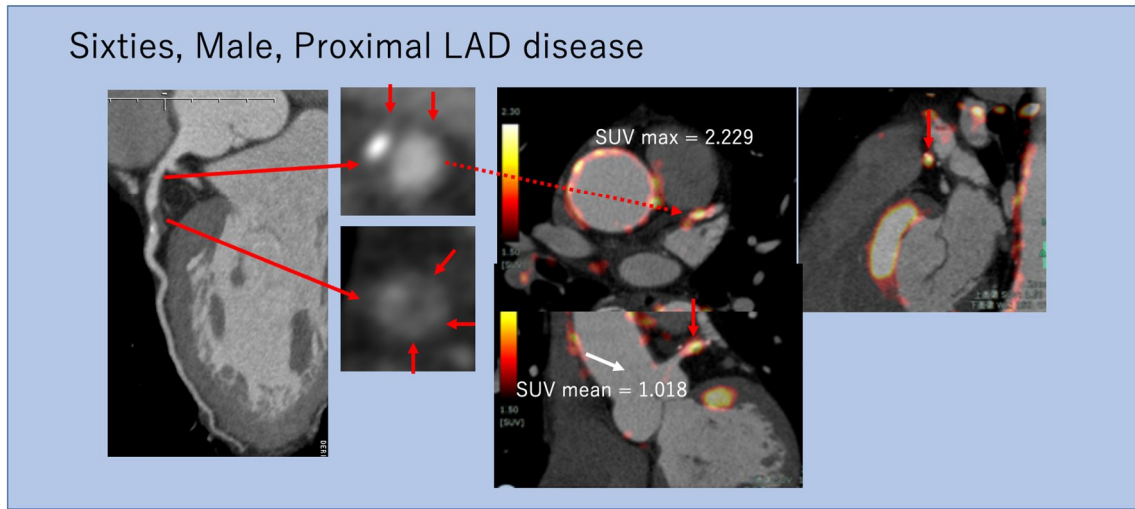
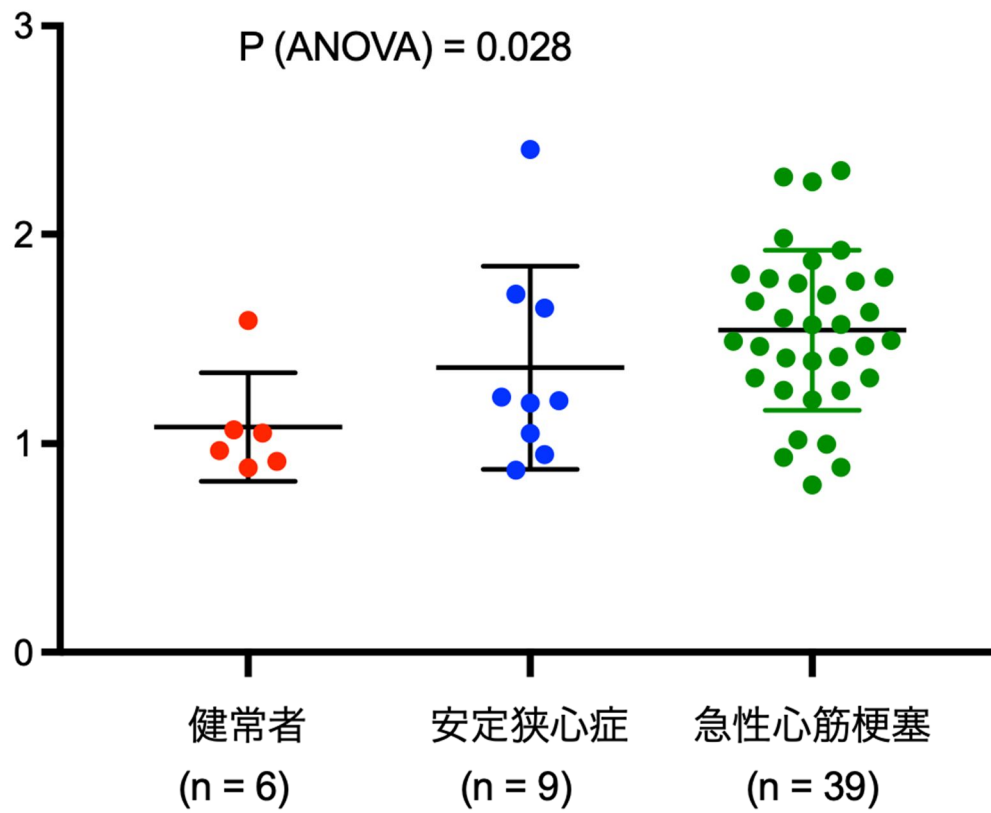


図 2.

SUVmax (左前下行枝近位部)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Manabe Osamu, Oyama-Manabe Noriko, Tamaki Nagara	4. 巻 93
2. 論文標題 Positron emission tomography/MRI for cardiac diseases assessment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 20190836
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1259/bjr.20190836	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 納谷昌直
2. 発表標題 ISCHEMIA試験の限界と冠動脈疾患に対する新規評価法
3. 学会等名 日本腎臓病学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	孫田 恵一 (Magota Keiichi) (20636419)	北海道大学・大学病院・副放射線技師長 (10101)	
研究分担者	平田 健司 (Hirata Kenji) (30431365)	北海道大学・医学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	真鍋 治 (Manabe Osamu) (40443957)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・特任助教 (12602)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	真鍋 徳子 (Manabe Noriko) (70463742)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	志賀 哲 (Shiga Tooru) (80374495)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授 (21601)	
研究分担者	石田 雄介 (Ishida Yusuke) (80649088)	北海道大学・医学研究院・助教 (10101)	
研究分担者	長内 俊也 (Osanai Toshiya) (90622788)	北海道大学・大学病院・講師 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関