

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月7日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21791225

研究課題名（和文） PET/CT と高分解能心臓 CT での不安定プラークの検出とサイトカインの関連

研究課題名（英文） The relationship between serum cytokine and unstable plaque detected by PET/CT and coronary CT

研究代表者

甲斐田 勇人 (KAIDA HAYATO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：40299425

研究成果の概要（和文）：頸動脈の不安定プラークが疑われる PET/CT 検診者対象に高分解能心臓 CT を施行し、頸動脈の不安定プラークへの FDG 集積と冠動脈の不安定プラークの関係を検討し、これらとプラーク形成や破綻に關与する血清サイトカイン(MPO, PTX, ADMA, 高感度 CRP, MDA-LDL)との関係を調べた。頸動脈の FDG 集積の評価法は target-to-background ratio (TBR)を用いた。TBR は高感度 CRP や MDA-LDL と有意な相関を認め、特に MDA-LDL との関連が強かった。心臓 CT は 80 例中 3 名の負荷心電図で異常が見られ、3 名に心臓 CT をおこない、1 名の冠動脈に 50%狭窄と不安定プラークが見られた。しかし、頸動脈の FDG 集積と冠動脈不安定プラークとの関連ははっきりとした結論は得られなかった。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study were to investigate the relationship between FDG uptake in carotid unstable plaque and coronary unstable plaque detected by coronary CT, and to correlate FDG uptake in carotid unstable plaque with serum cytokine (MPO, PTX, ADMA, hs CRP and MDA-LDL). Target-to-background ratio (TBR) was used for evaluating the FDG uptake in carotid plaque. TBR correlated with hs CRP and MDA LDL significantly. Especially, TBR correlated with MDA- LDL better than hsCRP. Three of 80 patients underwent coronary CT because there were abnormal findings on load electrocardiogram. Only one of 3 patients had 50% coronary stenosis and coronary unstable plaque, and another two patients did not. As a result, the relationship between FDG uptake in carotid plaque and coronary unstable plaque was not cleared.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：核医学（PET を含む）

1. 研究開始当初の背景

現在、画像による不安定プラーク検出と診断が重要視されてきている。不安定プラークは非石灰化プラークで lipid core と線維性被膜や時に出血を伴い、リンパ球やマクロファージのような炎症細胞浸潤を伴う。破綻した場合は血栓を作りやすく、急性冠症候群の直接原因と考えられている。頸動脈の不安定 plaque に存在するマクロファージに FDG が集積していると Rudd らが報告した (Rudd JH, et al. *Circulation* 2002;105:2708-2711)。また、Ogawara らも動物実験で FDG 集積と不安定プラークに存在するマクロファージと関連していることを証明した (Ogawa M, et al. *J Nucl Med* 2004;45:1245-1250)。FDG 集積と動脈硬化に関する臨床研究に関しては平成 16 年 1 月の久留米大学核医学 PET センター開設以来、循環器内科と共同研究で ^{18}F -FDG の集積と頸動脈の動脈硬化を中心に PET 検診者対象に研究を行い、以下の内容を論文として発表してきた。

(1) statin を用いての不安定プラークの治療効果判定 (Tahara N, Ishibashi M, Kaida H, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1825-1831)

43人の検診者を statin 使用と食事療法群にわけて不安定プラークの治療効果判定を FDG-PET を用いておこなった。その結果、治療前後で SUV と LDL コレステロールが有意に低下し、HDL が有意に増加した。 ^{18}F -FDG-PET が不安定プラークの治療効果判定に有効である事を報告した。

(2) 頸動脈の不安定プラークの FDG 集積と metabolic syndrome の関係 (Tahara N, Ishibashi M, Kaida H, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1533-1539)

216 人の検診者に頸動脈の不安定プラークへの FDG の集積と metabolic syndrome との関係を検討した。SUV max と腹囲、頸動脈 IMT, HDL コレステロール HOMA-IR, 高感度 CRP, 年齢、hypertensive medication と有意な関連性があり、FDG 集積と metabolic syndrome の関連性を報告した。

(3) FDG-PET を用いての頸動脈の不安定プラークの有病率の検討 (Tahara N, Ishibashi H, Kaida H, et al. *Eur Heart J.* 2007;18:2243-2248)

100 人の検診者対象に頸動脈の不安定プラークの有病率を検討した。41 人に頸動脈エコーで動脈硬化が発見され、この中の 30% にプラークに炎症性変化があることを発見し報告した。

冠動脈の不安定プラーク検出は分解能の点から PET や PET/CT では困難であり心臓 CT が有効である。不安定プラークの形成や破綻は TNF α , IL-18, MMP1.3.9, MPO, adiponectin, PAI-1, fibrinogen のようなサイトカインが関係し、虚血性心疾患の risk factor として知られている。

今までの研究結果の発展としてこれらの研究成果から FDG の頸動脈不安定プラークの集積と心臓 CT による冠動脈不安定プラークの検出、動脈硬化に関与するサイトカインとの関連性を検討したい。

2. 研究の目的

この研究の目的は頸動脈の不安定プラークが疑われる PET/CT 検診者対象に高分解能心臓 CT を施行し、頸動脈の不安定プラークへの FDG 集積と冠動脈の不安定プラークの関係を検討し、これらとプラーク形成や破綻に関与するサイトカインとの関係について血清マーカーを用いて明らかにする事にある。

3. 研究の方法

FDG-PETにおける動脈硬化の解析

放射線医薬品は¹⁸F-FDGを用いた。投与量は0.12mCi /kgで行いPET/CT装置はGemini-GXL(Philips)でFDG投与1時間安静後に収集を開始した。全身像の収集を行い、投与3時間後に頸部中心に遅延相の収集を行った。画像再構成法は3D-RAMLAを用いた。FDGの集積の定量法はSUV (standardized uptake value)を用いた。頸動脈に不安定プラークに伴う炎症性変化があると診断するSUVのcutoffはSUV max 1.6以上(Tahara N, Kaida H, et al. Eur Heart J. 2007;18:2243-2248)を参考とした。また、同時にFDG-PET/CTの頸動脈集積の評価はSUV以外にRuddらが提唱しているTBRを用いておこなった。TBRは頸動脈と上大静脈または下大静脈のFDGの集積(SUV)の比から算出した。

頸動脈の不安定プラークの評価

FDG-PET/CT検診で早期相と遅延相で頸動脈に集積を認め、頸動脈の不安定プラークへのFDGの集積が疑われた場合は当院循環器病センターに紹介し、頸動脈エコーや血圧、腹囲測定、一般採血を施行し、頸動脈のプラークやIMTの評価以外に高血圧、糖尿病、高脂肪血症、metabolic syndromeのcheckを行った。一般採血検査(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、HOMA-IR, HbA1c, Crea, BUN, UA, GOT, GPT, γ GTP)。頸動脈プラーク、高血圧、糖尿病、高脂肪血症、metabolic syndromeが存在した場合は動脈硬化に関与するバイオマーカー(高感度CRP, MDA-LDL, ADMA, PAI-1, MPO)の測定を行った。心事故のリスク者と判断した場合に心臓CT検査を行い、冠動脈狭窄や冠動脈の不安定プラークの評価を行った。

心臓CT

256列Brilliance iCT (Philips)で心臓CT検査を行った。検査は循環器内科から依頼した。心臓CT施行時は心拍数70以上 β blockerでコントロールを行った。心臓CTで不安定プラークの検出や、冠動脈の血管壁の肥厚、冠動脈の石灰化や随伴する冠動脈の狭窄の程度を解析した。プラークの解析はCT値で検討した。石灰化プラークの評価はCalcium score (Agaston score)を用いた。

4. 研究成果

当初の予定患者数は約60名の予定であったが、80名まで患者数を増やす事ができた。MDA-LDL ($r = 0.466$, $P = 0.008$)、高感度CRPでは($r = 0.402$, $P = 0.025$)と頸動脈のTBRと有意な相関をみとめた。また、multiple stepwise regression analysisでは高感度CRPが $P = 0.078$ 、MDA-LDLが $P = 0.008$ と頸動脈のTBRはMDA-LDLと関連が深い事がわかり、頸動脈のFDG集積が強いほどMDA-LDLの発現が強い事がわかった。頸動脈のFDG集積は動脈硬化の不安定プラークに関連する血清マーカーではMDA-LDLと最も関連が強い事がわかった。ADMAは $r = 0.287$, $P = 0.118$ とFDG集積が強いほどADMAの発現が強い傾向が見られたが有意ではなかった。他、adiponectin、PAI-1、MPO、PTXはTBRと関連がみられず、年齢、性別、頸動脈のIMT、血圧、肝機能(AST, ALT, γ GTP)、血糖値、中性脂肪、コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、eGFR、尿酸値、HbA1cでも有意差がえらなかった。BMIは頸動脈のTBRが高いほどBMIが高い傾向にあったが、有意差は見られなかった。心臓CTは80例中3名に負荷心電図で異常が得られたため、3名に心臓CTをおこなったが、2名は冠動脈に有意狭窄を得られず、不安定プラークの有意な所見は得られなかったが、1名は

冠動脈に50%狭窄と不安定プラークの存在が確認できた。しかし、負荷心電図で異常が得られ患者の症例数が少なかったため、頸動脈のFDG集積と冠動脈不安定プラークとの関連性についてはっきりした結論は得られなかった。

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

甲斐田 勇人 (KAIDA HAYATO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号: 40299425

(2) 研究分担者

(0)

研究者番号:

(3) 連携研究者
(0)

研究者番号: