

令和元年9月5日現在

機関番号：84519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09487

研究課題名(和文) PET/CT検査によるB型急性大動脈症候群の予後予測

研究課題名(英文) Risk Prediction Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) in Patients With Type B Acute Aortic Syndrome

研究代表者

加地 修一郎 (Kaji, Shuichiro)

地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター中央市民病院(第1診療部、第2診療部、第3診療部)・中央市民病院・医長

研究者番号：80330554

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、B型急性大動脈症候群(AAS)患者において、PET-CTを用いて大動脈壁内の炎症細胞浸潤を示唆する18F-FDGの集積程度を検討し、リスクの層別化が可能かどうかを検討した。研究期間中にB型AAS59例で急性期にPET-CT検査を施行した結果、全例で大動脈壁内に18F-FDGの集積を認め、炎症所見が存在することが示唆された。中長期予後を検討すると、偽腔閉塞型解離では18F-FDG集積量が高い症例ほど、有意に大動脈関連事象が多かったが、偽腔開存型では有意な差はなかった。この結果は、偽腔閉塞型解離において、PET-CT検査がリスク層別化に有効であることを示唆していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

B型急性大動脈症候群(AAS)患者では、合併症を有さない場合は内科治療が施行されるが、慢性期に破裂や径の拡大等の大動脈関連事象をおこし予後不良である。近年、胸部ステントグラフト内挿術(TEVAR)を先制的に施行することによって予後の改善が見込まれることが報告されてきたが、どのような症例に対して施行するべきか、よく分かっていない。本研究では、PET-CT検査を用いることによって、B型AAS患者において、従来の画像所見とは異なる新たなリスクの層別化が可能であることが明らかになった。本研究の結果は、B型AAS患者の予後の改善や医療費の削減に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The current study examined the clinical significance of 18F-FDG-PET in patients with IMH in comparison to those with classic AD. During the median follow-up of 664 days, 37.3% of the patients had adverse aorta-related events. The higher total 18F-FDG uptake, defined as a sum of 18F-SUV uptake over the regions that had inflammatory pathology in the entire affected thoracic aorta, was associated with an increased risk of aorta-related event in patients with IMH even after multivariable adjustment, but not in those with AD. 18F-FDG-PET/CT might be useful for risk stratification in patients with IMH.

研究分野：大動脈疾患

キーワード：急性大動脈症候群 大動脈解離 偽腔閉塞型大動脈解離 偽腔開存型大動脈解離 PET-CT検査

## 様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

偽腔開存型急性大動脈解離、偽腔閉塞型急性大動脈解離、穿通性粥状硬化潰瘍 (Penetrating Atherosclerotic Ulcer: PAU) の三つから成る急性大動脈症候群 (Acute Aortic Syndrome: AAS) は致死の疾患群であり、その正確な診断と治療方針の決定は予後を左右する。近年、胸部ステントグラフト内挿術 (TEVAR) は、合併症を有する B 型 AAS の治療法として第一選択として推奨されているが、合併症を有さない B 型 AAS に対して TEVAR が有効かどうかは議論がある。2009 年および 2013 年に発表された無作為化研究である INSTEAD 試験の結果から、先制治療としての TEVAR は全例に有効ではないことが明らかになった。そのため予後不良が予測される症例に対して治療介入する方針がとられることが多い。このようなハイリスク症例を選別するため、主に画像診断を中心に、リスクの層別化についての研究が多く行われてきた。

先行研究では、AAS を有する患者において炎症所見が持続する症例が予後不良であることが報告されており、大動脈壁内の炎症所見が、疾患の特性、予後を左右する可能性が示唆されている。これらの大動脈壁の炎症と疾患の予後との関係を明らかにすることが出来れば、先制 TEVAR を中心とした早期の介入的治療が必要な患者群を選別することが出来るかもしれない。一方、<sup>18</sup>F-FDG-PET は、悪性疾患の診断のみならず、炎症性疾患の診断で高い診断性能を持つ。大動脈炎症候群等の大動脈疾患においても有用であることが示唆されており、AAS での応用が期待されている。しかしながら、従来の研究はいずれも少数例の報告で、多数例で、偽腔の形態も含めた詳細な MDCT 所見や長期の臨床経過と比較検討した報告はない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、B 型 AAS 患者を対象とし、PET/CT 検査を施行し、大動脈壁に <sup>18</sup>F-FDG が取り込まれるかどうかを明らかにし、また偽腔の形態も含めた MDCT 所見と長期予後も含めた臨床経過と比較することで、<sup>18</sup>F-FDG の取り込みの程度から長期予後におけるリスクの層別化が可能かどうかを検討することにある。

### 3. 研究の方法

#### 1) 対象患者

B 型 AAS を発症して、神戸市立医療センター中央市民病院に緊急入院した患者 59 例に対して、発症 3 週間以内の急性期に PET/CT 撮像を施行し <sup>18</sup>F-FDG の大動脈壁内への取り込みを評価した。また同時に大動脈造影 CT 検査を施行し、偽腔の形態を経時的に評価した。登録症例は急性期から慢性期まで外来で経過観察し、定期的に MDCT で経過を観察した。経過中の、大動脈破裂、大動脈径の拡大、偽腔閉塞型から開存型への進行、ulcer-like projection (ULP) の出現を大動脈関連事象と定義した。

#### 2) PET/CT 画像の解析

PET/CT 画像は専用ソフトウェアを使用して解析した。全症例において解離した大動脈壁内への <sup>18</sup>F-FDG の取り込みを、Standardized uptake value (SUV), Total background ratio (TBR) で評価した。また大動脈全体にわたる SUV を断面ごとに集積し、total FDG activity (t-FDG) として評価した。

### 4. 研究成果

患者背景は平均年齢 68±13 才、男性 36 例、女性 23 例だった。また 59 例のうち、偽腔開存型が 29 例、偽腔閉塞型が 30 例、スタンフォード A 型解離の術後で下行大動脈に解離腔が残存し

た例が 15 例、B 型 44 例だった。

PET/CT 検査の結果、全例で解離した大動脈壁に  $^{18}\text{F}$ -FDG の取り込みを認めた。(図 1)

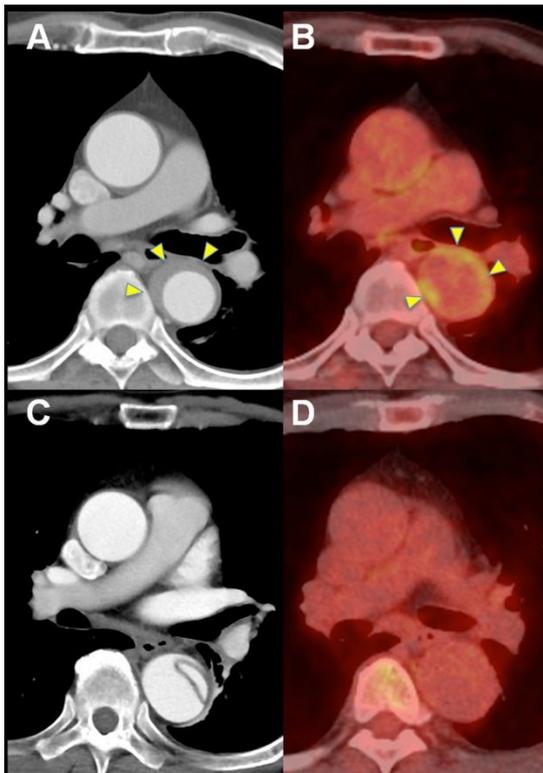


図 1 偽腔閉塞型解離と偽腔開存型解離における造影 CT 所見 (A, B) と PET 画像(C, D)

平均観察期間 664 日の観察期間中に 22 例で大動脈関連事象を認めた。大動脈関連事象を認めた例では、認めなかった例に比して、SUVmax と TBR は有意差はなかったが、t-FDG は有意に高かった ( $P=0.001$ )。t-FDG が高い症例では、低い症例に比べて大動脈関連事象回避率が有意に低かった (図 2)。

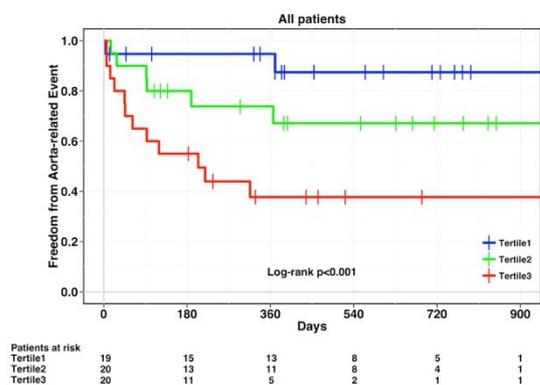


図 2 t-FDG の三分位別の大動脈関連事象回避率曲線

t-FDG と長期予後の関係を偽腔の形態別に解析すると、偽腔閉塞型においては、t-FDG は大動脈関連事象の予測因子であったが(ハザード比 1.07,  $P<0.001$ )、偽腔開存型では有意ではなかった。偽腔閉塞型においては、t-FDG は、先行研究で報告されている因子で補正しても、有意な

リスク因子であった(調整ハザード比 1.07, P=0.004)

以上の事から、我々は以下の結論を得た。

- 1) AAS 患者においては、急性期に  $^{18}\text{F}$ -FDG の大動脈壁内への取り込みを認め、大動脈壁内の炎症所見が存在する。
- 2) 偽腔閉塞型解離においては、 $^{18}\text{F}$ -FDG の大動脈壁内への取り込みの程度は、大動脈関連事象の予測因子であるが、偽腔開存型解離では有意な予測因子ではなかった。 $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT 検査は、偽腔閉塞型解離を有する患者においてリスク層別化に有用であると考えられた。

## 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 3 件 )

Kaji S. Update on the Therapeutic Strategy of Type B Aortic Dissection. J Atheroscler Thromb 2018 Mar 1;25(3):203-12. ( 査読有り ) doi: 10.5551/jat.RV17017.

Kaji S. Acute medical management of aortic dissection. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2019;67(2):203-207( 査読有り ) doi: 10.1007/s11748-018-1030-y.

加地修一郎. B 型大動脈解離の治療戦略 -内科治療の役割- 循環器専門医 2018;26:79-85 ( 査読なし )

[ 学会発表 ] ( 計 5 件 )

Nakashima M, Kaji S., Murai R, Sasaki Y, Ota M, Kim K, Yamane T, Kitai T, Kobori A, Kinoshita M, Furukawa Y: Beta-blocker Therapy Reduces Adverse Aorta-Related Events in Patients With Type B Acute Aortic Intramural Hematoma. Scientific Sessions of the American Heart Association 2016.11 (New Orleans, LA)

Nakashima M, Kaji S., Murai R, Sasaki Y, Ota M, Kim K, Yamane T, Kitai T, Kobori A, Kinoshita M, Furukawa Y: Detection of Micro Intimal Tear at a Very Early Stage in Patients With Acute Aortic Intramural Hematoma. Scientific Sessions of the American Heart Association 2016.11(New Orleans, LA)

Ishizu K, Kaji S., Sasaki Y, Ota M, Kim K, , Kitai T, Yamane T, Ehara, N, Kobori A, Kinoshita M, Furukawa Y. Impact of Large Focal Intimal Disruption on Disease Progression in Patients With Type B Aortic Intramural Hematoma. ACC.18 67th Annual Scientific Session & Expo 2018.3 (Orlando, FL)

Ishizu K, Kaji S., Sasaki Y, Ota M, Kim K, , Kitai T, Yamane T, Ehara, N, Kobori A, Kinoshita M, Furukawa Y. Very Long-term Prognosis of Patients With Type B Aortic Intramural Hematoma. ACC.18 67th Annual Scientific Session & Expo 2018.3 (Orlando, FL)

Azumi Y, Kaji S., Sasaki Y, Ota M, Kim K, Yamane T, Kitai T, Kobori A, Ehara, N, Kinoshita M, Furukawa Y: Impact of Anticoagulant Therapy on Clinical Outcomes in Patients With Type B Aortic Dissection. Scientific Sessions of the American Heart Association 2018.11 (Chicago, IL)

[ 図書 ] ( 計 1 件 )

加地 修一郎 日本医学出版、臨床脈管学：大動脈解離：B 型大動脈解離 2017； 252-254

[ 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  
特になし

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

加地 修一郎 (KAJI, Shuichiro)

地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター中央市民病院

研究者番号：80330554

##### (2)研究分担者

千田 道雄 (SENDA Michio)

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

研究者番号：00216558

##### (3)連携研究者

なし

##### (4)研究協力者

大西 章仁 (OHNISHI Akihito)

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

研究員

北井 豪 (KITAI Takeshi)

地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター中央市民病院