

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08052

研究課題名(和文) デジタルPET/CTによる冠動脈プラークおよび血管周囲脂肪組織の炎症イメージング

研究課題名(英文) Inflammation imaging of coronary plaque and perivascular adipose tissue by digital PET/CT

研究代表者

宮川 正男 (Miyagawa, Masao)

愛媛大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：90346685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：半導体デジタルPET/CTは感度および分解能に優れている。心血管系の炎症性疾患150例においてその臨床上的有用性を検討した。高安動脈炎や巨細胞性動脈炎などの大血管炎(外径2-3cm以上)の活動性の評価については、血管壁へのFDG集積の画像解析によって極めて有用性の高い指標が得られた。中等度血管(外径5-8mm)の炎症である結節性多発動脈炎についても検出能の向上が確認された。一方、冠動脈および周囲脂肪へのFDG集積の検出は空間分解能が及ばず困難だった。冠動脈周囲脂肪への集積は、IgG4関連疾患や心房細動などで検出されたが、高度石灰化を有する冠動脈病変での検出率は低かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原発性血管炎は、診断に難渋する症例が多く、その多くが難病に指定されている。確定診断には血管から組織を採取し組織学的に活動性炎症を確認する。代わりに動脈造影、CTおよびMR血管造影などが行われるが、活動性の評価は困難である。FDGは活動性炎症細胞浸潤部に集積するので活動性を評価でき、免疫抑制剤等の治療適応の決定や効果判定の指標となる。空間分解能に優れた半導体デジタルPET/CTを用いて高安動脈炎や巨細胞性動脈炎などの大血管炎、中等度血管炎である結節性多発動脈炎について検出能の向上が確認され、IgG4関連疾患や心房細動などでは冠動脈周囲脂肪へのFDG集積が検出された。

研究成果の概要(英文)：Digital PET/CT with semiconductor detectors has excellent sensitivity and spacial resolution. We investigated its clinical usefulness in 150 patients with cardiovascular inflammatory diseases. For the evaluation of the activity of large vessel inflammation (outer diameter> 2-3 cm) such as Takayasu's arteritis and giant cell arteritis, the FDG accumulation in the vessel wall was a highly useful indicator by imaging analysis. The detection of periarteritis nodosa, which is inflammation of moderate vessels (outer diameter; 5-8 mm), was also improved. On the other hand, detection of FDG accumulation in coronary arteries and surrounding fat tissue was difficult due to lack of enough spatial resolution. FDG accumulation in peri-coronary fat was detected in IgG4-related diseases and atrial fibrillation, but the detection rate was low in coronary artery lesions with severe calcification.

研究分野：放射線医学(核医学)

キーワード：デジタル PET/CT FDG

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 動脈炎や動脈硬化性プラークの活動性炎症を非侵襲的に評価する方法として、糖代謝の亢進した炎症細胞を検出できる、2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose(FDG) / PET (ポジトロン放出断層撮影) を X線 CT と重ね合わせて診断する FDG PET/CT がある。われわれは、これまで FDG PET/CT を用いて 正常人において寒冷刺激により褐色脂肪組織が高頻度に同定できること (Saito M, et al. Diabetes 2009) 巨細胞性動脈炎や高安病などの大動脈炎において動脈壁に活動性炎症性集積が認められること (Miyagawa M, et al. Circ J 2014) 心サルコイドーシスに伴う活動性心筋炎の集積パターンの特徴とその診断精度 (Yokoyama R, et al. Int J Cardiol 2015) 心房細動患者において左心耳や両心房壁に高頻度に FDG の炎症性集積が認められることを報告してきた (Watanabe E, et al. Int J Cardiol 2019)。剖検心の組織学的検討では、FDG 集積部位での CD68 陽性のマクロファージの分布は心房壁そのものよりも、心外膜周囲脂肪により顕著であった。

(2) 空間分解能が 6mm 程度の従来型 PET/CT 装置では、中型から小型の血管の動脈壁に炎症や壊死を生じる結節性多発動脈炎や、川崎病に伴う小児の動脈炎では分解能が不十分なため陽性率が低かった。2020 年 3 月末に半導体デジタル PET/CT システム Discovery MI が当院で稼働した。この装置では、半導体検出器の使用により空間分解能が 4mm 程度に向上し、また、呼吸同期、心電図同期を施行することにより PET と CT 画像間の位置ズレや PET 画像辺縁のボケを防ぎ、微小病変検出能が高まる。感度もよくなったので、撮像時間は一人 25 分から 15 分以内に短縮できた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、半導体検出器を搭載した最新型のデジタル PET/CT 装置を用いて、これまで困難であった冠動脈プラークや血管周囲脂肪組織 (perivascular adipose tissue: PVAT) の活動性炎症を可視化して、心血管イベントのハイリスクグループを拾い上げ、予防・治療に結び付けようとするにある。従来型装置の約 2 倍の分解能、呼吸同期および心電図同期による心臓の動きの抑制、これまで開発してきた心筋への FDG の生理的集積を抑制する前処置法などを組み合わせることで、心血管系の診断にも FDG PET の適応を実臨床で広げていく。

3. 研究の方法

(1) 2020 年 4 月～12 月：デジタル PET/CT を、まず腫瘍患者の FDG 検査において従来型 PET/CT と比較する。呼吸性移動の自動補正、心電図同期撮影の画像に与える影響を評価する。大動脈や頸動脈など太めの血管壁へ FDG 集積に対して、target-to-background ratio (TBR) や standard uptake value (SUV) 等による定量評価を行う。同一症例での比較を 150 例予定する。64 列 CT を搭載しているので、CT 冠動脈造影 (CTA) とデジタル PET の fusion 画像、冠動脈カルシウムスコア、心外膜脂肪容積の測定を含む一連のプロトコルを完成させる。

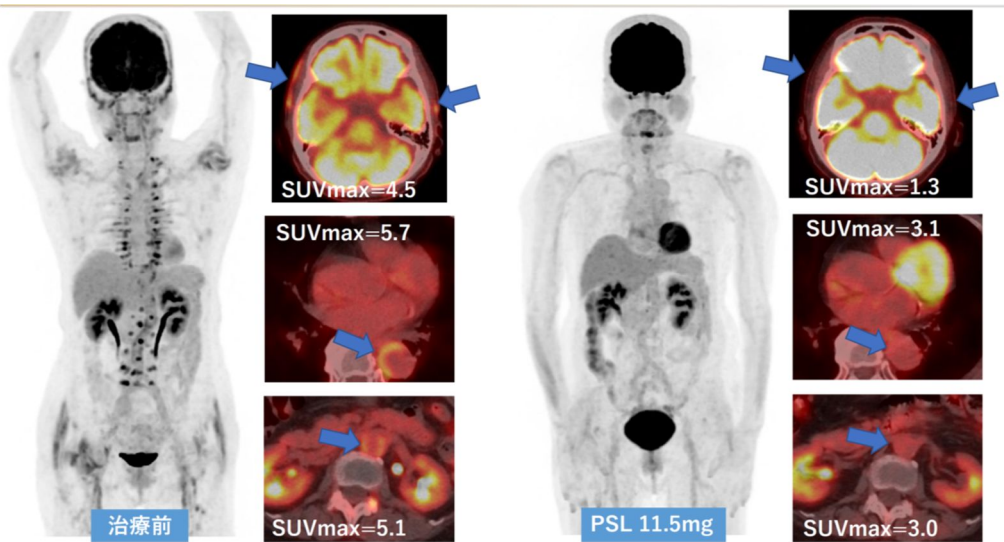
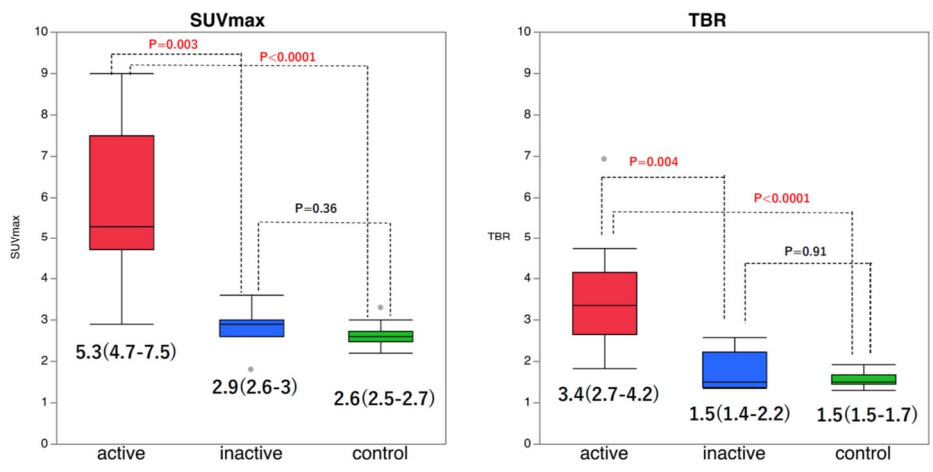
(2) この間も、保険適応のある心サルコイドーシスや大血管炎の患者を含め、低炭水化物食 + 長期絶食法を前処置とするデジタル PET/CT 検査の症例を重ねる。可能な症例では、MRI や心筋 SPECT など他のモダリティとも比較する。

4. 研究成果

(1) 半導体デジタル PET/CT (dPET) は、従来型 (cPET) と比較して感度および分解能が優れていた。dPET と cPET の病変検出能や standard uptake value (SUV) などの定量値を、心血管系の炎症性疾患 150 例で比較した。新旧の 2 機種を用いて、撮影順序は無作為に連続撮影した。左室心筋への FDG 集積は、dPET において

SUVmax, バックグラウンド比(TBR), 視覚評価のいずれも高かった。生理的集積は, 低炭水化物食に加え, 18時間以上絶食を前処置とすることで完全に抑制された。両心房の SUVmax は dPET で高値で, 視覚的検出率も高かった(左房: 16% vs. 7%, $p=0.0067$)。CT 冠動脈造影と dPET の融合画像での検討では, 目標とする冠動脈および周囲脂肪への FDG 集積の検出は空間分解能が及ばず困難だった。冠動脈周囲脂肪への集積は, IgG4 関連疾患や心房細動などで検出されたが, 高度石灰化を有する冠動脈病変での検出率は低かった。一方, 中等度血管(外径 5-8mm)の炎症である結節性動脈周囲炎では, 検出能の向上が確認された。引き続き, 大血管炎(外径 2-3cm 以上)の活動性を, 治療開始前の患者について評価した。

(2)大血管炎(高安血管炎、巨細胞性大動脈炎)の活動性に対する半導体 PET/CT の診断能について評価した。2020年4月から2022年7月までに半導体 PET/CT を撮影された連続大血管炎患者22人のフォロー撮影8回を含む合計30スキャンを対象とした。治療開始前の患者と高安動脈炎における NIH スコア 2 点以上、巨細胞性動脈炎における CRP1.0mg/dl 以上を活動性群とし、活動性群(N=19)と非活動性群(N=11)に分類した。対象群(N=30)を加え、3群で SUVmax と TBR の比較を行った。また、SUVmax による活動性群と非活動性群の診断能評価のため、ROC 曲線を描き AUC とカットオフ値を算出した。活動性患者の SUVmax の中央値は 5(3.5-6.1)、TBR の中央値は 3.2(2.3-4.4)で、非活動性および対照群の患者よりも有意に高かった(下図)。SUVmax の AUC は 0.94 で、SUVmax 3.4 をカットオフ値とすると感度 84.2%、特異度 90.1%であった。半導体 PET/CT の SUVmax は大血管炎の活動性評価に有用と考えられた。



70 才代女性: 巨細胞性動脈炎 + リウマチ性多発筋痛症

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tomohisa Okada, Naoto Kawaguchi, Masao Miyagawa, Marika Matsuoka, Rami Tashiro, Yuki Tanabe, Tomoyuki Kido, Toru Miyoshi, Haruhiko Higashi, Takeshi Inoue, Hideki Okayama, Osamu Yamaguchi, Teruhito Kido.	4. 巻 30
2. 論文標題 Clinical features and prognosis of isolated cardiac sarcoidosis diagnosed using new guidelines with dedicated FDG PET/CT.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 280-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12350-022-03034-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naoto Kawaguchi, Masao Miyagawa, Tomohisa Okada, Kyohei Onishi, Hayato Ishimura, Kota Tsuruoka, Yuki Tanabe, Masashi Nakamura, Tomoyuki Kido, Teruhito Mochizuki, Toru Miyoshi, Osamu Yamaguchi, Teruhito Kido.	4. 巻 86
2. 論文標題 Quantitative assessment using the compartment model for detecting regional coronary artery disease by dynamic myocardial perfusion single-photon emission computed tomography.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circ Journal	6. 最初と最後の頁 857-865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0966.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Andrew J Einstein, Cole Hirschfeld, Michelle C Williams, Joao V Vitola, Nathan Better, Todd C Villines, , , Masao Miyagawa; INCAPS COVID 2 Investigators Group	4. 巻 79
2. 論文標題 Worldwide disparities in recovery of cardiac testing 1 year into COVID-19.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of American Collage of Cardiology	6. 最初と最後の頁 2001-2017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacc.2022.03.348.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeshi Utsunomiya, Kohei Ogawa, Naotake Funamizu, Katsunori Sakamoto, Jota Watanabe, Hiromi Otani, Naoto Kawaguchi, Masao Miyagawa, Hirotaka Iwaki, Yasutsugu Takada.	4. 巻 23
2. 論文標題 The tumor-to-liver ratio of the standardized uptake value is a useful FDG-PET/CT parameter for predicting malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 695-703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12562	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Kawaguchi N, Okayama H, Kido T, Fukuyama N, Shigematsu T, Kawamura G, Hiasa G, Kazatani Y, Inoue T, Miki H, Miyagawa M, Mochizuki T.	4. 巻 28
2. 論文標題 Clinical significance of corrected relative flow reserve derived from 13 N-ammonia positron emission tomography combined with coronary computed tomography angiography.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Nucl Cardiol	6. 最初と最後の頁 1851-1860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12350-019-01931-5.	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 -

1. 著者名 Kawaguchi N, Miyagawa M, Okada T, Onishi K, Ishimura H, Tsuruoka K, Tanabe Y, Nakamura M, Kido T, Mochizuki T, Miyoshi T, Yamaguchi O, Kido T.	4. 巻 86
2. 論文標題 Quantitative Assessment Using the Compartment Model for Detecting Regional Coronary Artery Disease by Dynamic Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 857-865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0966.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takata N, Miyagawa M, Matsuda T, Takakado M, Okada T, Kawaguchi N, Makita K, Ishikawa H, Tsuruoka S, Uwatsu K, Kido T.	4. 巻 35
2. 論文標題 Usefulness of albumin-globulin ratio as a clinical prognostic factor in patients with thyroid cancer treated with radioiodine.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 1015-1021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01635-2.	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 -

1. 著者名 Higashi H, Inaba S, Iio C, Inoue K, Ogimoto A, Miyagawa M, Mochizuki T, Ikeda S, Yamaguchi O.	4. 巻 30
2. 論文標題 Features and clinical impact of extra-cardiac lesions with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected cardiac sarcoidosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cardiol Heart Vasc.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2020.100587.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamanaka S, Miyagawa M, Sugawara Y, Hasebe S, Fujii T, Takeuchi K, Tanaka K, Yakushijin Y.	4. 巻 26
2. 論文標題 The prognostic significance of whole-body and spleen MTV (metabolic tumor volume) scanning for patients with diffuse large B cell lymphoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 225-232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01807-6.	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 -

1. 著者名 Yamagishi M, Tamaki N, Akasaka T, Miyagawa M, et al.	4. 巻 85
2. 論文標題 JCS 2018 Guideline on Diagnosis of Chronic Coronary Heart Diseases.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 402-572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-1131.	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 -

1. 著者名 Makita K, Hamamoto Y, Tsuruoka S, Takata N, Urashima Y, Miyagawa M, Mochizuki T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Treatment intensity and control rates in combining external-beam radiotherapy and radioactive iodine therapy for metastatic or recurrent differentiated thyroid cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 691-697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01591-y.	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 -

1. 著者名 Miura S, Ochi M, Ochi H, Igase M, Kawaguchi N, Miyagawa M, Uchiyama Y, Ohyagi Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 Bilateral parkinsonism in a patient with infarcts involving the unilateral basal ganglia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2020.100291.	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10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Miyagawa M
2. 発表標題 Usefulness of F-18 FDG PET/CT imaging for diagnosis of cardiac sarcoidosis.
3. 学会等名 The IAEA Cardiac Nuclear Medicine Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wells RG, Bengel F, Camoni L, Cerudelli E, Cuddy-Walsh SG, Han L, Kawaguchi N, Felix Keng YJ, Miyagawa M, Ratner H, Romsa J, Ruddy TD.
2. 発表標題 Multi-center evaluation of inter-site variability in SPECT myocardial blood flow measurement.
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 1.Kawaguchi N, Miyagawa M, Okada T, Ebihara R, Matsuda M, Ohnishi K, Ishimura H, Kido T.
2. 発表標題 Direct comparison between silicon photomultiplier-based and conventional PET/CT in patients of breast cancer.
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japan Radiological Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 2.Okada T, Kawaguchi N, Matsuda M, Kido T, Kurata A, Miyagawa M, Kido T.
2. 発表標題 Direct comparison between digital and conventional PET/CT for FDG uptake of lumbar enhancement of spinal cord.
3. 学会等名 The 18th Asian Oceanian Congress of Radiology (AOCR)-JRS conjoint scientific session (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 4.川口直人, 宮川正男,城戸輝仁.
2. 発表標題 ダイナミック心筋血流SPECTによる局所虚血病変の定量評価.
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawaguchi N, Miyagawa M, Okada T, Yoshida K, Matsuda T, Nakamura M, Kido TO, Kido TE, Kurata A, Mochizuki T.
2. 発表標題 Is the interpretation of uptake pattern by cardiac FDG-PET/CT using a long fasting protocol consistent among readers?
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Okada T, Kawaguchi N, Tanabe Y, Nakamura M, Matsuda T, Kido TO, Kido TE, Kurata A, Miyagawa M, Mochizuki T.
2. 発表標題 Evaluation of Imaging Findings and Prognosis of Isolated Cardiac Sarcoidosis Diagnosed by FDG-PET/CT Using a Prolonged Fasting Protocol.
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田 知久 川口直人 田邊裕貴 中村壮志 松田卓也 城戸倫之 倉田聖 宮川正男 城戸輝仁
2. 発表標題 心臓限局性サルコイドーシスのFDG PET/CTおよびMRI所見と予後の検討
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masao Miyagawa
2. 発表標題 Non-ischemic application of nuclear cardiology; Optimal patient preparation and diagnosis of cardiac sarcoidosis by FDG-PET.
3. 学会等名 The 60th Annual Meeting of Japanese Society of Nuclear Medicine (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮川正男
2. 発表標題 心筋症の画像診断「心臓サルコイドーシスと心アミロイドーシスの核医学診断」
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Miyagawa M, Watanabe E, Kawaguchi N, Tashiro R, Sarai M, Manabe O, Oyama-Manabe N, Watanabe A, Toyama H.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer, Singapore	5. 総ページ数 25
3. 書名 Chapter 7; FDG PET/CT for Sarcoidosis. In: Toyama H., Li Y., Hatazawa J., Huang G., Kubota K. (eds) PET/CT for Inflammatory Diseases.	

〔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	川口 直人 (Kawaguchi Naoto) (40837259)	愛媛大学・医学部附属病院・講師 (16301)	

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
---------	---------