

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16029

研究課題名（和文）18F-NaF PET/MRIを用いた不安定プラークの検出

研究課題名（英文）Detection of vulnerable plaque using by 18F-NaF PET/MRI

研究代表者

喜古 崇豊（Kiko, Takatoyo）

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：50814480

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：18F-NaF PET/MRIを用いて虚血性心疾患患者の冠動脈におけるNaFの集積およびMRIによるhigh intensity plaqueの同時評価を行い、良好なfusion画像を確認することができた。18F-NaF PET/MRIを用いることによって、従来の画像診断法に比べてより正確に不安定プラークを検出できる可能性があり、狭窄の進行の程度を予測する新規の診断方法として有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性心筋梗塞のおよそ70%は軽度から中等度の狭窄から発症するとされ、その発症前診断にはプラークの質的診断が重要である。現在、冠動脈プラークイメージングのモダリティとして臨床的に使用可能なものとして、CT、MRI、冠動脈造影検査、IVUS、OCTが挙げられる。しかし、これらの機器を用いても、急性冠症候群の原因となる不安定プラークの検出について、十分に信頼性の高い検査方法は確立していない。18F-NaF PETを用いて急性冠症候群を引き起こす前に不安定プラークの同定ができれば、カテーテル治療や積極的な薬物治療などの介入を行い、生命予後を大きく改善できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We confirmed good fusion images using by NaF PET/MRI in the patients with ischemic heart disease. Simultaneous evaluation of NaF accumulation and high intensity plaque by MRI was performed using NaF PET/MRI. It may be possible to detect vulnerable plaque more accurately than previous imaging methods. It is useful as a new diagnostic tool to predict the progression of stenosis in the future.

研究分野：心臓核医学、画像診断、不安定プラーク

キーワード：不安定プラーク PET MRI 虚血性心疾患

1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞の約 70%は非有意狭窄を呈する不安定プラークが破綻することによって発症する。しかし、プラークの不安定性を確実に評価する非侵襲的検査方法は未だ確立されていない。プラークの不安定化のメカニズムは不明な点が多いが、プラークの破綻には内皮細胞の傷害に伴う炎症性細胞の浸潤、菲薄な線維性被膜、lipid core の性状など様々な病態が関係すると考えられている。特に近年プラーク破綻・血栓形成につながる微小石灰化について注目されているが、従来のモダリティである CT では微小石灰化については評価困難である。最近の研究では、¹⁸F-NaF の集積はプラーク内の微小石灰化を反映していると報告があり、頸動脈や冠動脈における不安定プラークの検出の有効性が示唆されている。一方、MRI では T1 強調撮影法を用いることで冠動脈の hyperintense plaque (HIP) が検出可能であると報告されている。HIP はプラーク内の出血を反映していると考えられており、従来の血管内超音波および CT における不安定プラークの指標と一致すると報告されている。このように、¹⁸F-NaF PET 検査および心臓 MRI にて非侵襲的に冠動脈の不安定プラークを検出できる可能性が示唆されている。

しかし、これまでの研究は個々のモダリティによる研究であり、それぞれの特徴を活かした相補的な研究はなされていない。PET/MRI は 2012 年に新たに開発された PET と MRI の複合機である。この装置では PET による心臓の機能的評価と、MRI による解剖学的、組織学的評価を同時に行うことができる。¹⁸F-NaF PET/MRI の検査は検査時間の延長を伴わず、MRI と PET の正確な融合画像を得ることができるため、より詳細に冠動脈および全身における不安定プラークの局在や性状を検討できる可能性がある。PET と同時撮影による MRI の画像のみならず、CT やエコー検査などの複数のモダリティの検査と比較することで、血行動態の把握、全身のプラークの質的診断を行い、最適な検査方法の確立のため本研究を行う方針とした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、虚血性心疾患を有する患者において、PET/MRI を用いて冠動脈プラークにおける ¹⁸F-NaF の動態を明らかとし、不安定プラークの非侵襲的な検査法の確立と、その臨床応用を目指すことである。本邦に数台しか導入されていない当施設の PET/MRI 装置を用いて、¹⁸F-NaF PET と、MRI を同時に評価し、不安定プラークの性状、局在を検討する。また、PET/MRI に加えて MSCT や冠動脈造影検査などの画像情報を統合することにより、各モダリティの不安定プラーク検出における特性を明らかにし、より精密な不安定プラークの画像診断法を確立することを目的とする。PET/MRI による不安定プラークの非侵襲的な検出により、急性冠症候群に対してのリスク評価を行えば、最適な治療介入を行い、生命予後を改善できる可能性がある。

3. 研究の方法

(1) 研究への症例エントリー

当科へ通院中の虚血性心疾患が疑われる患者を本研究にエントリーする。エントリーした患者に対して、¹⁸F-NaF PET/MRI 検査、冠動脈 CT の撮像を行う。侵襲的な治療の適応となる高度狭窄病変があれば、冠動脈造影検査や IVUS、OCT を施行する。また、研究開始後から最大 5 年間の臨床的経過を追い、心血管イベントの有無(急性冠症候群発症の有無、虚血性心疾患の発症とその介入の有無、心不全入院の有無、全死亡)について調査する。本研究への参加は研究計画書・説明書を用いて説明し、研究対象者本人の承諾書への署名により得る。

(2) PET/MRI (研究目的の検査)

¹⁸F-NaF PET は、PET/MRI (Siemens, Biograph mMR)により撮像する。両者の検査の間隔は 1 週間以内とする。¹⁸F-NaF 185 MBq の静脈内注射を行い 60 分後に SIEMENS 社 Biograph mMR を用いて画像収集を行う。PET の収集中に心臓 MRI の撮像を並行して行う。¹⁸F-NaF PET は自由呼吸化で撮像を行い、¹⁸F-NaF の集積は Standard uptake value (SUVmax, SUVmean)、Target to background ratio (TBRmax, TBRmean)を指標に定量的に評価を行う。また、その間に心臓 MRI のシークエンスで cine 画像、T1 強調画像、冠動脈 MR angiography の撮像を行う。位置情報は MR angiography を用いて融合画像を作成し、¹⁸F-NaF の集積パターンによる定性的評価および HIP の有無を確認する。

(3) 心臓カテーテル検査(通常診療内の検査)

PET/MRI 検査および MSCT 検査で侵襲的な治療の適応となる高度狭窄病変が検出された患者に対して、1 ヶ月以内に心臓カテーテル検査を行い冠動脈造影を行う。この際に、冠動脈造影および IVUS および OCT 検査も行う。IVUS に関しては、陽性リモデリングの有無、微小石灰化の有無、減衰プラークの有無を検討する。OCT では、thin cap fibroatheroma の有無、破裂プラークの有無、内膜断裂の有無、新生血管の有無、マクロファージの有無、血栓の有無、カルシウム沈着の有無を評価する。

(4) 画像データ解析

PET と同時に撮影した MR angiography による融合画像を作成し、冠動脈プラークにおける ^{18}F -NaF PET の集積と HIP の集積を比較する。また、 ^{18}F -NaF の集積は SUVmax、SUVmean、TRBmax、TRBmean を指標に定量的な計測も行う。冠動脈造影検査での狭窄部位や IVUS で得られたプラークの情報と、PET/MRI によって得られた ^{18}F -NaF の集積の有無と解剖学的情報を収集する。同様に造影 CT による解剖学的な位置情報やカルシウムスコアと、 ^{18}F -NaF の集積の有無および程度と解剖学的情報を収集する。

4. 研究成果

(1) ^{18}F -NaF PET/MRI を合計 15 例施行し、まずは NaF の冠動脈の集積および MRI による high intensity plaque が可能であることを確認した。大動脈弁狭窄症患者においては大動脈弁石灰化部分への NaF の集積が見られた症例を数例確認することができた。不安定プラークの確認された症例において、今後の狭窄度の進行度合いや予後評価を引き続き行い、冠動脈の不安定プラークの病的意義を検討していく。

また、不安定プラークの多角的な評価を行うための準備として、PET/MRI 装置を用いて以下の(2)~(4)の研究を並行して行い報告を行った。

(2) ^{13}N -ammonia PET/MRI を用いて薬剤負荷前後の心機能の変化について解析を行った。 ^{13}N -ammonia によって計測された Coronary flow reserve (CFR) の正常群(CFR2.0 以上)、低値群(CFR2.0 未満)のいずれにおいても、MRI によって同時に測定した心機能は薬剤負荷前後での心機能は薬剤負荷前後で心機能は変化がないことが示された。これらの結果は、2021 年に国際英文雑誌 Clinical Radiology に掲載された。薬剤負荷前後で心機能は変化がないため、血行動態が不安定な虚血性心疾患患者や重度の大動脈弁狭窄症の患者に対しても安全に薬剤負荷がかけられることが証明された。

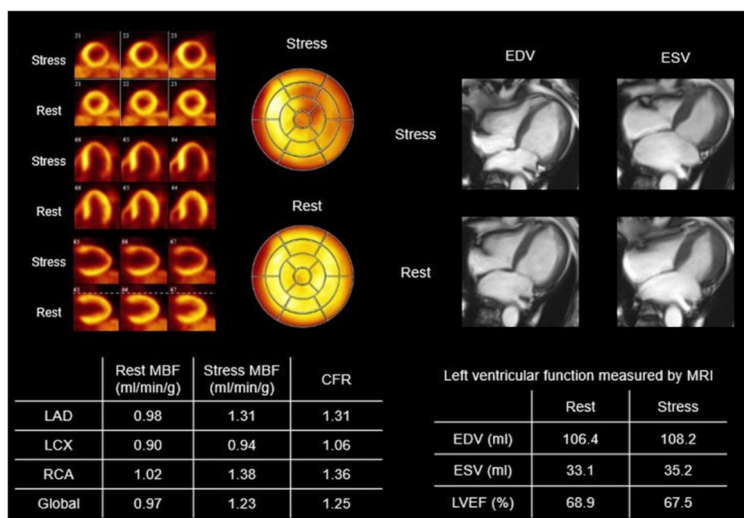


図 1 薬剤負荷前後における心機能の変化

(3) 心室ストレインは MRI において測定可能であり、心機能低下前の心筋障害を反映する早期の指標として注目されている。重症大動脈弁狭窄症における不安定プラークの集積と右室心筋障害の関連は予後評価に有用な可能性があり、まずは手技確立のために虚血性心疾患患者 61 名に対して薬剤負荷を用いた ^{13}N -ammonia PET/MRI を施行した。Myocardial flow reserve(MFR)のカットオフ値を 2.0、右室長軸ストレインのカットオフ値を-18.22%として、これらの組み合わせで 4 群間に分類し、心血管イベント(全死亡、心不全増悪入院、致死性不整脈、冠血行再建)の長期予後評価を行った。MFR、右室長軸ストレインともに低下している群では他の群よりも優位にイベント発生率が高く、Cox 比例ハザード分析では MFR と右室長軸ストレインは虚血性心疾患患者における独立した予後規定因子であった。これは 2022 年に国際英文雑誌 International Heart Journal に投稿し掲載された。

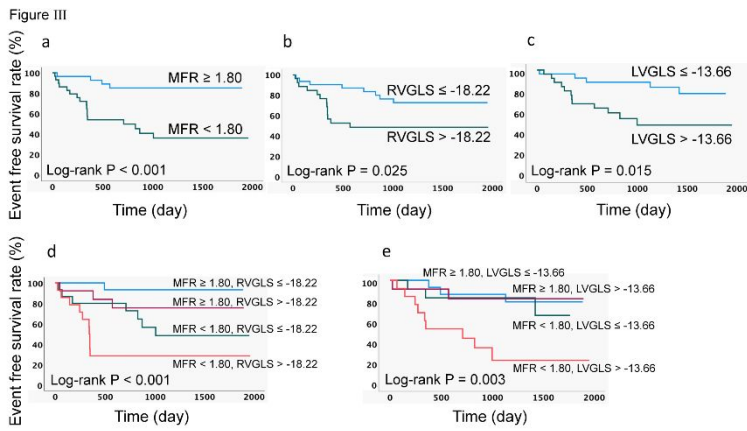


図2 右室長軸ストレインと Myocardial blood flow を用いた予後評価

(4) ^{13}N -ammonia PET による CFR と MRI で測定される左室長軸ストレイン(Left ventricular longitudinal strain; LVLS) の関連について十分な報告はなされていない。虚血性心疾患患者 45 名、AHA 17segment model を用いた 685segment について、薬剤負荷前後の LVLS の変化について調査を行った。CFR 2.0 をカットオフ値として 2 群に分類し、薬剤負荷時のストレインの変化を確認したところ、CFR2.0 以上の心筋セグメントでは安静時 LVLS と比較して有意な変化を示したが ($P < 0.01$)、CFR2.0 以下の心筋セグメントではストレス下 LVLS と安静時 LVLS の間に変化は見られなかった。これらの結果から、心筋血流低下部位では左室ストレインの予備能が低下していることが判明し、心筋障害の早期診断マーカーの可能性が示唆された。日本循環器学会および国際学会 American Heart Association Scientific Session 2022 で報告を行った。

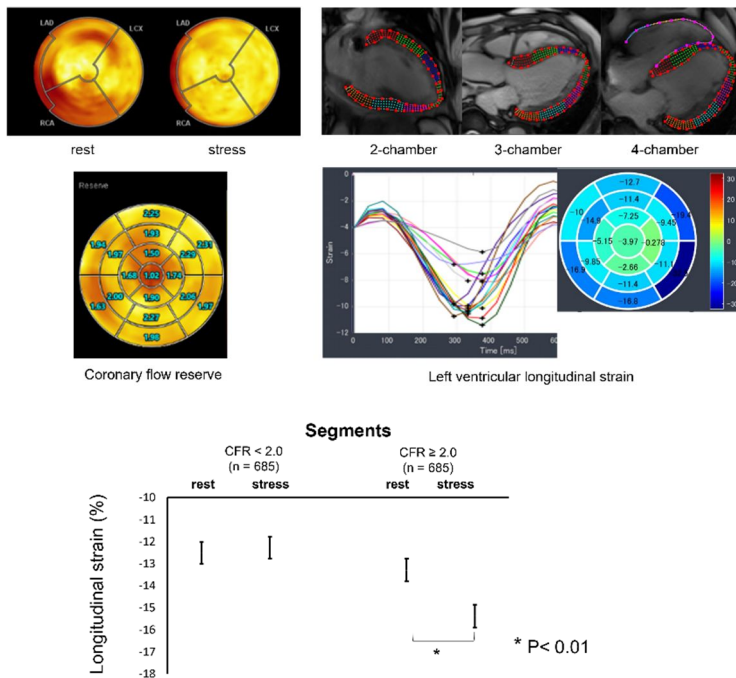


図3 薬剤負荷前後における coronary flow reserve と左室長軸ストレインの変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Akama Joh, Shimizu Takeshi, Ando Takuya, Anzai Fumiya, Muto Yuuki, Kimishima Yusuke, Kiko Takatoyo, Yoshihisa Akiomi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 63
2. 論文標題 Prognostic Value of the Pattern of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimen in Stented Patients (PARIS) Bleeding Risk Score for Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 15～22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1536/ihj.21-440	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 Kurosawa Yuta, Shimizu Takeshi, Ando Takuya, Akama Joh, Muto Yuki, Kimishima Yusuke, Kiko Takatoyo, Sato Akihiko, Misaka Tomofumi, Yoshihisa Akiomi, Yamaki Takayoshi, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 63
2. 論文標題 The Prognostic Impact of D-Dimer on Long-Term Mortality in Patients with Coronary Artery Disease after Percutaneous Coronary Intervention	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1070～1077
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1536/ihj.22-377	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 Haga Fumika, Oikawa Masayoshi, Akama Joh, Kiko Takatoyo, Yamada Shinya, Yoshihisa Akiomi, Nakazato Kazuhiko, Takeishi Yasuchika	4. 巻 8
2. 論文標題 ATTR Amyloidosis Concomitant with Parkinsonism and Cardiac Sympathetic Neuropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 117～119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.17996/anc.22-00162	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 Endo Keiichiro, Kiko Takatoyo, Yamakuni Ryo, Misaka Tomofumi, Yamaki Takayoshi, Nakazato Kazuhiko, Fukushima Kenji, Takeishi Yasuchika	4. 巻 63
2. 論文標題 Prognostic Value of Simultaneous Analysis with Myocardial Flow Reserve and Right Ventricular Strain by Hybrid ^{13}N -Ammonia Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in Coronary Artery Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1063 ~ 1069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.22-322	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 Kiko T., Yokokawa T., Masuda A., Misaka T., Yamada S., Kaneshiro T., Oikawa M., Yoshihisa A., Nakazato K., Takeishi Y.	4. 巻 76
2. 論文標題 Simultaneous assessment of coronary flow reserve and left ventricular function during vasodilator stress evaluated by ^{13}N -ammonia hybrid PET/MRI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 472.e1 ~ 472.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crad.2021.02.019	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5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Takatoyo Kiko
2. 発表標題 Simultaneous Assessment of Coronary Flow Reserve and Left Ventricular Strain during Vasodilator Stress Measured by ^{13}N Ammonia Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2022
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 Takatoyo Kiko
2. 発表標題 Simultaneous Assessment of Coronary Flow Reserve and Left Ventricular Strain during Vasodilator Stress Measured by ^{13}N Ammonia Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging
3. 学会等名 第87回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 喜古崇豊
2. 発表標題 フュージョンイメージングの最前線 PET/MRI装置を用いた心臓イメージングの最前線
3. 学会等名 第31回 日本心血管画像動態学会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 喜古崇豊
2. 発表標題 FDG PET/MRIを用いた心サルコイドーシスの予後評価について
3. 学会等名 第7回 日本心筋症研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 喜古崇豊、三阪智史、八巻尚洋、國井浩行、中里和彦、竹石恭知
2. 発表標題 Hybrid 18F-FDG PET/MRIを用いた慢性完全閉塞病変に対する心筋viability評価
3. 学会等名 第31回 日本心臓核医学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年～2022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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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