

## 動脈硬化プラーク活動性の新しい評価法 FDG-PET による検討

甲斐 久史 田原 宣広 今泉 勉

**要 旨**：現在，個々のプラーク炎症を非侵襲的に評価する方法はない。FDG-PET法は糖代謝の亢進した炎症細胞を描出しうる。われわれはFDG-PET/CT法を用いて，頸動脈プラークの炎症を描出できることを見いだした。プラーク炎症はメタボリック症候群の危険因子と相関した。シンバスタチンはLDLコレステロール低下作用に依存せずHDLコレステロール増加作用を介してプラーク炎症を減弱した。FDG-PET/CT法は個々のプラークのリスク層別化，プラーク安定化療法の治療効果評価を可能にすることが示唆された。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 319-325)

Key words: atherosclerosis, imaging, carotid artery, inflammation, statins

### はじめに

脳血管障害と心疾患は，癌と並ぶ日本人の死亡原因のトップである。脳梗塞・脳出血や狭心症・心筋梗塞は動脈硬化を起こした血管から発症するが，心血管事故を引き起こしやすい「危険な動脈硬化を非侵襲的に見つけることはこれまでできなかった。近年，数多くの動物実験や臨床研究から，動脈硬化の活動性には「炎症」が関係しているという仮説が広く認められている<sup>1)</sup>。しかしながら，動脈硬化の炎症は目に見えないため，通常診療で実感することは難しい。したがって，どのような動脈硬化病変に，どのような治療を行うべきか(スタチン投与により内科的に経過観察するのか？ステント留置術・内膜剥離術などのインターベンションを加えるのか？)の手がかりは現時点ではないといっても過言ではない。そこで，われわれは，微細な炎症を描出することができるfluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)法を用いて，動脈硬化プラークの炎症すなわち活動性を非侵襲的に評価できることを見いだした。

### 炎症性疾患としての動脈硬化

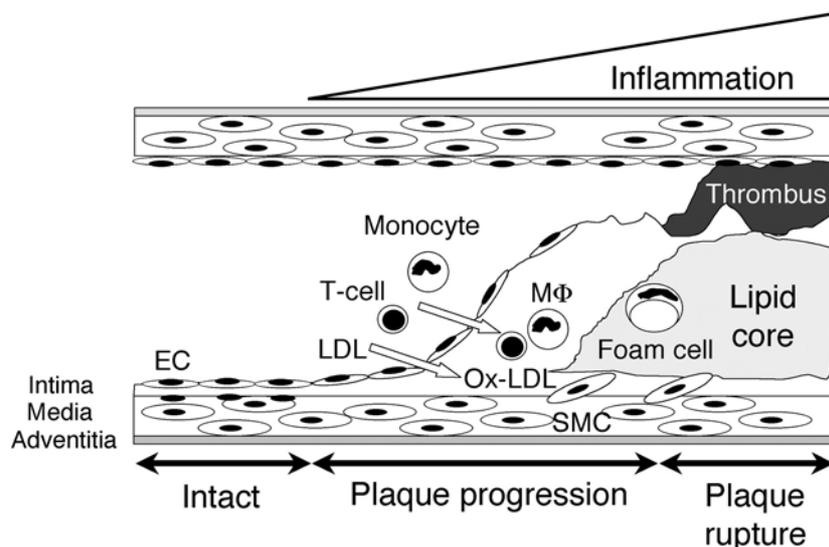
近年，動脈硬化の発症進展に炎症が大きく関わって

いることがわかってきた<sup>1)</sup>。正常な血管では，内皮細胞が産生する一酸化窒素・プロスタサイクリン・plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1)といった血管防御因子により血管の構築が正常に保たれている。ところが，高脂血症，高血圧，糖尿病，血流の異常といった攻撃因子が勝ると，血管に炎症が引き起こされる(Fig. 1)。すると，内皮の透過性が亢進しlow density lipoprotein (LDL)コレステロールが内膜に蓄積し，酸化LDLに変性する。酸化LDLは，内皮細胞障害を引き起こし，さらなるLDL蓄積やTリンパ球や単球といった炎症細胞の浸潤を引き起こす。浸潤した炎症細胞は炎症性サイトカインを産生し，炎症をさらに増幅する。

初期のプラークは，炎症細胞浸潤や脂質の蓄積が少なく，コラーゲンなどの間質マトリクスや平滑筋細胞からなる厚い線維性被膜に覆われており，安定した状態にある。ところが，危険因子により炎症がさらに持続，増悪すると，マクロファージや脂質に富む脂質コアが増大し，一方で線維性被膜が菲薄化し，不安定プラークとなる。さらに炎症は，内皮細胞死を引き起こし内膜びらんや，間質マトリクス分解や粥腫内血管出血を引き起こし線維性被膜の破裂，そしてプラーク破綻を引き起こす。その結果，血管を閉塞する血栓が生じ，急性冠症候群(不安定狭心症・心筋梗塞)や脳梗塞

久留米大学医学部内科学心臓・血管内科部門

2007年2月26日受理



**Figure 1** Roles of inflammation in initiating and progressing atherosclerotic lesions.  
EC: endothelial cell, SMC: smooth muscle cell, MΦ: macrophage, Ox-LDL: oxidized LDL

を引き起こすと考えられている<sup>2)</sup>。ここで問題となることは、こうした心血管イベントの責任病変の大部分は狭窄のあまり厳しくない(狭窄度50%以下)不安定プラークであることである。したがって、病変の狭窄度は病変の活動性すなわちリスクの指標にはならない。

一方、血中の高感受度C-reactive protein(CRP)をはじめとしたさまざまな炎症マーカーや、インターロイキン6などの炎症性サイトカインの血中濃度が高い人ほど、将来、心血管イベントを引き起こすリスクが高いことが知られている。また、可溶性intercellular adhesion molecule-1やmonocyte chemoattractant protein-1などの接着因子やケモカインの血中濃度と心血管イベントの関係も示唆されている。これらのマーカーは体内の炎症や動脈硬化の活動性をもっとも非侵襲的に検知しうるが、どこかの動脈硬化病変の活動性が反映されているかを同定することはできない。

### 最近の動脈硬化の画像診断

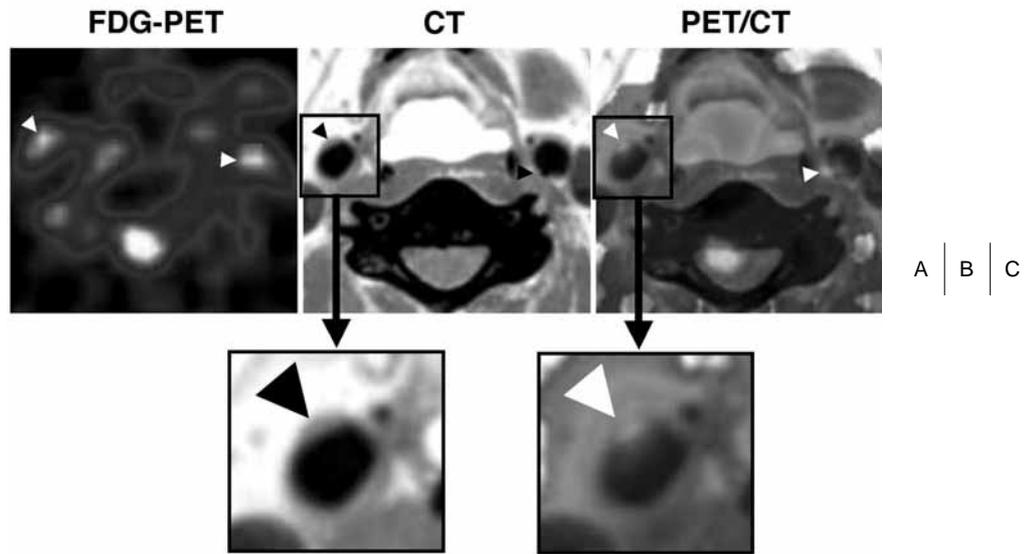
現在の動脈硬化の診断のゴールドスタンダードは、冠動脈造影や選択的血管造影、digital subtraction angiography(DSA)といった観血的血管造影による形態学的診断である。最近では、マルチスライスCTやmagnetic resonance imaging(MRI)の進歩によって、冠動脈や頸動脈などの狭窄を非観血的に見ることができるよう

になった。これらは主に内腔の狭窄を定量的に評価することを目的としている。CTを用いて脂質に富んだプラークの鑑別が可能であるが日常臨床に応用するためには空間解像能のさらなる向上が必要である。

エコー法の進歩によって、微細なプラークそのものを見ることができるようになった。とくに頸動脈エコーは非侵襲的にベッドサイドで簡便に、血管壁の性状および血流状況の把握が可能である。頸動脈内膜中膜複合体厚(intimal-medial thickness: IMT)は動脈硬化の進展に伴い増大するが、高血圧症、高脂血症、糖尿病といった動脈硬化危険因子を有する患者における動脈硬化のスクリーニングに有用である。さらにプラークの超音波性状は病理組織の特徴を反映することが知られている。しかしながら、エコー法を用いてもプラークの活動性すなわち炎症を評価することはできない。

### FDG-PET法を用いた動脈硬化プラークの炎症描出

FDG-PET法は、CTやMRIでも発見できないような微細な癌を発見できることから、近年、癌スクリーニングに広く用いられる。FDG-PET法は、ブドウ糖アナログである[<sup>18</sup>F]FDGが代謝の亢進した癌細胞に集積し放出した光子を高分解能断層撮影装置で描出する手法



**Figure 2** Carotid plaque inflammation detected by FDG-PET/CT imaging.  
 © 2006 American College of Cardiology Foundation Published by Elsevier Inc. All rights reserved. Tahara N, Kai H, Ishibashi M et al: Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1825–1831.

である。したがって、癌細胞以外にも代謝が亢進した炎症細胞も高感度で検出する。また、任意の関心領域のstandardized uptake value (SUV)を計測することでFDG集積を定量的に評価できる。そこで、われわれは、このFDG-PET法で、非侵襲的に動脈硬化の炎症を描出し定量評価できないかと考えた。

(1) 動脈硬化プラークの炎症

これまでも、癌のスクリーニングやステージングのためにFDG-PET法を受けた症例においてretrospectiveに血管領域に一致したFDG取り込みを認めたと報告は散見していた<sup>3-5</sup>。しかしながら、PET法の空間解像度が十分でないためにFDG取り込みが実際に血管に一致したものであるか否かについては十分な検討はなされていなかった。

そこでわれわれは、PET画像とCT画像を合成することでFDG取り込みの局在を検討した<sup>6</sup>。Fig. 2Aに示すように、癌検診でFDG-PET法を受けた症例において、頸動脈壁に一致してFDG取り込みが認められる例が存在する。同時に撮影したCT (Fig. 2B)では頸動脈壁の肥厚すなわちプラークが認められた。さらにPET画像とCT画像を合成したPET/CT像 (Fig. 2C)では、プラークに一致してFDG取り込みがあることがわかる。一方、

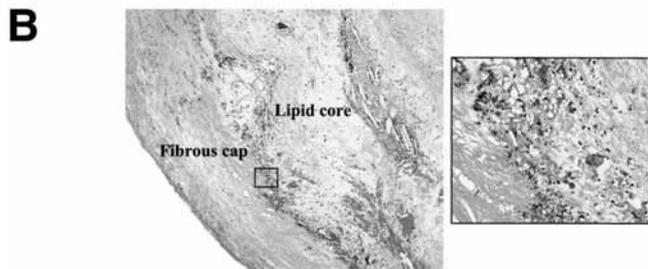
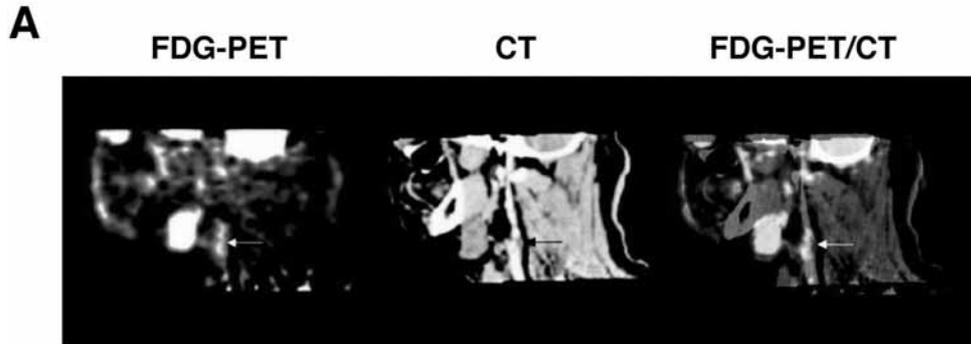
Ruddらは症候性脳梗塞、一過性脳虚血発作直後の責任頸動脈病変において、FDG-PET法でのFDG取り込みと内膜剥離術標本でのマクロファージ浸潤が一致していることを報告している (Fig. 3)<sup>7</sup>。すなわち、動脈硬化血管へのFDG取り込みはプラークの炎症を反映していると考えられる。したがって、FDG-PET/CT法によって、動脈硬化プラークの炎症をこの目で見るできるようになった。

(2) 動脈硬化プラーク炎症の頻度

これまで動脈硬化プラークにおける炎症の頻度について検討した報告はない。そこでわれわれは、動脈硬化病変スクリーニング目的で頸動脈エコーを施行した脳血管疾患の既往がない症例のなかで、実際に動脈硬化病変が認められたものにFDG-PET/CT法を施行し、FDG取り込みの頻度を検討した。その結果、頸動脈エコーで確認された動脈硬化病変の約1/3に炎症が認められた。

(3) 動脈硬化プラーク炎症の危険因子

動脈硬化プラークの炎症にどのような危険因子が関与するのかを明らかにするために、癌スクリーニング目的でPET検診を受けた約200症例において、多変量解



**Figure 3** FDG accumulation in infiltrated macrophages in atherosclerotic plaque.

A: FDG-PET imaging reveals FDG uptake in the carotid plaque responsible for recent episode of symptomatic cerebral infarction.

B: In the corresponding section taken during endarterectomy, FDG accumulation is observed in infiltrated macrophages.

© 2002 American Heart Association, Inc. All rights reserved. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD et al: Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*, 2002, **105**: 2708–2711.

**Table 1** Multiple stepwise regression analysis of factors associating with SUV of FDG levels in carotid artery

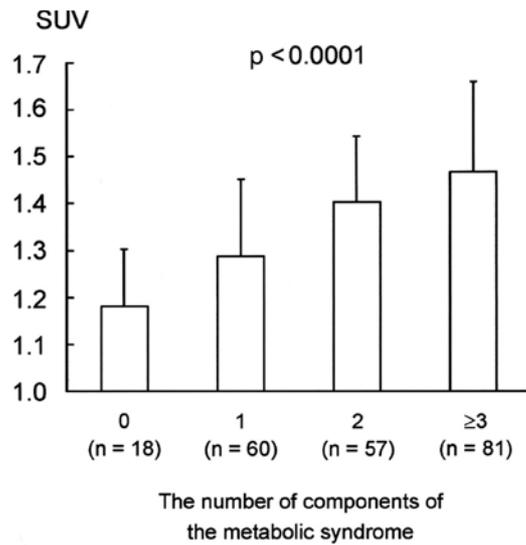
Parameters	$\beta$	Standard error	p-value
Waist circumference	0.346	0.001	< 0.001
Hypertensive medication	0.171	0.023	< 0.001
Carotid IMT	0.146	0.077	< 0.001
HDL cholesterol	- 0.086	0.001	< 0.01
HOMA-RI	0.143	0.043	< 0.05
hsCRP	0.119	0.017	< 0.05

$R^2=0.44$ ,  $\beta$ : standardized regression coefficients, IMT: intima-media complex thickness, HOMA-RI: HOMA index, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein

© 2007 American College of Cardiology Foundation Published by Elsevier Inc. All rights reserved. Tahara N, Kai H, Yamagishi S et al: Vascular inflammation evaluated by [18F]- fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**: 1533–1539.

析を行った (Table 1) )。その結果、最も強い相関が認められたのは内臓肥満の指標とされる腹部周囲長であった。次に、頸動脈エコーIMT、低HDL (high density lipoprotein) コレステロール血症、HOMA-R (homeostasis model assessment of insulin resistance)、インスリン抵抗

性の指標、高感度CRPであった。さらに、内臓肥満、低HDLコレステロール血症または高中性脂肪血症、高血圧症、耐糖能異常といったメタボリックシンドロームの危険因子が蓄積すればするほど、プラーク炎症が強くなることが明らかとなった (Fig. 4)。マルチプルリ



**Figure 4** Plaque inflammation is associated with the accumulation of the components of the metabolic syndrome.  
© 2007 American College of Cardiology Foundation Published by Elsevier Inc. All rights reserved. Tahara N, Kai H, Yamagishi S et al: Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**: 1533–1539.

スク症例やメタボリックシンドローム症例において心血管イベント発症リスクが極めて高いことが知られているが、本研究の結果、メタボリックシンドローム症例で、動脈硬化病変における炎症の惹起が、イベント発症に関与している可能性が示唆された。

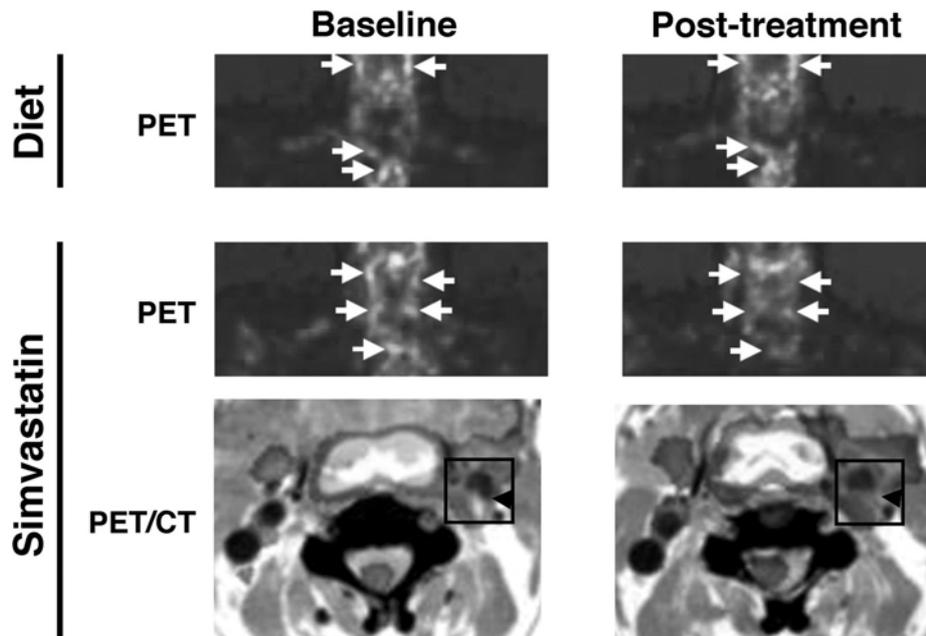
#### (4) 動脈硬化プラークの炎症を治療することは可能なのか？

スタチンはこれまでにヒトや実験動物の動脈硬化プラークを安定化・退縮させることが知られている。そこで、スタチン内服によって動脈硬化プラークの炎症を治療しうるかについて検討した<sup>6)</sup>。癌スクリーニング目的でFDG-PET/CT法を施行し、大動脈または頸動脈にFDG取り込みが見られた症例を、食事治療単独群、食事治療+常用量スタチン(シンバスタチン)治療群とにランダム化し3カ月間治療した後、FDG-PET/CT法を再検した。両群とも治療前のLDLコレステロールは135mg/dL程度であった。食事治療単独群では、治療前後でLDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪に有意な変化は認められなかった。PET法で見られるプラークへのFDG取り込みレベルにも変化はなかった。これに対して、食事治療+スタチン治療群では、LDLコレステロールが有意に低下、HDLコレステロールが有意に増加した。さらに、FDG-PET/CT法

で認められたプラークの炎症が有意に減少あるいは消失した(Fig. 5)。興味深いことに、スタチン治療による炎症減少にはHDLコレステロール上昇作用に対して強い相関関係が見られ、LDLコレステロール低下と関連しなかった。このことはLDLコレステロールがあまり高くない患者群において、動脈硬化プラークに対するスタチンの多面的効果の一つであるHDLを介する抗炎症作用が重要な役割を果たしていたことを示唆する。

#### 最後に

FDG-PET法を用いて、プラークの炎症を非観血的にこの目で見るできるようになった。その結果、炎症を伴う不安定なプラークを個々に同定できるようになり、プラーク活動性の評価・リスクの層別化が可能になると思われる。また、スタチンなどのプラーク安定化療法の効果判定のツールともなりうる。さらに、患者に自分自身の動脈硬化の炎症を見ていただくことで、ライフスタイルや服薬コンプライアンスを改善させようというモチベーションを高めてもらうことにも有用と思われる。今後は、より特異性の高い診断を可能にするために、動脈硬化に特異的なトレーサー開発、冠動脈や頭蓋内動脈の病変をターゲットとした空間分解能の改善などが望まれる。



**Figure 5** Effects of 3-month statin treatment on carotid plaque inflammation. Carotid plaque inflammation is attenuated by simvastatin treatment, but not by diet treatment. © 2006 American College of Cardiology Foundation Published by Elsevier Inc. All rights reserved. Tahara N, Kai H, Ishibashi M et al: Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**: 1825–1831.

文 献

- 1) Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 115–126.
- 2) Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, **420**: 868–874.
- 3) Yun M, Jang S, Cucchiara A: 18F FDG uptake in the large arteries: a correlation study with the atherogenic risk factors. *Semin Nucl Med*, 2002, **32**: 70–76.
- 4) Yun M, Yeh D, Araujo LI et al: F-18 FDG uptake in the large arteries: A new observation. *Clin Nucl Med*, 2001, **26**: 314–319.
- 5) Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y et al: Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: possible finding for active atherosclerosis. *Radiology*, 2003, **229**: 831–837.
- 6) Tahara N, Kai H, Ishibashi M et al: Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**: 1825–1831
- 7) Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD et al: Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*, 2002, **105**: 2708–2711.
- 8) Tahara N, Kai H, Yamagishi S et al: Vascular inflammation evaluated by [18F]- fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**: 1533–1539.

## New Non-invasive Approach for Detecting Inflamed Atherosclerotic Plaques Using FDG-PET Imaging

Hisashi Kai, Nobuhiro Tahara, and Tsutomu Imaizumi

Department of Internal Medicine Division of Cardio-vascular Medicine, Kurume University School of Medicine,  
Fukuoka, Japan

---

**Key words:** atherosclerosis, imaging, carotid artery, inflammation, statins

There is an increasing body of evidence that inflammation plays a role in progression and destabilization of atherosclerotic plaques. Yet, to date, there is no non-invasive method to visualize inflammation of individual plaques. We reported that 18[F]-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake, namely inflammation, can be detected quantitatively in carotid or aortic plaques using FDG-positron emission tomography (PET) imaging co-registered with computed tomography (CT) (FDG-PET/CT). In patients who underwent FDG-PET/CT imaging for cancer screening and had no recent cerebrovascular events, the intensity of carotid inflammation was closely associated with the components of the metabolic syndrome (positive correlations with body circumference and HOMA-RI and negative correlation with HDL cholesterol), as well as high-sensitivity CRP level. Moreover, 3-month simvastatin treatment attenuated inflammation of carotid and aortic plaques. The reduction in inflammation was correlated with the increase in HDL cholesterol, but not with the decrease in LDL cholesterol. Accordingly, this non-invasive, metabolic imaging modality would aid in the risk stratification and selecting appropriate therapies for patients at risk of atherosclerotic diseases. (J Jpn Coll Angiol, 2007, **47**: 319–325)