

核医学検査：PET

吉永恵一郎¹ 玉木 長良²

要 旨：ポジトロン断層撮影検査(PET)は高い感度と空間解像力、優れた定量性、生理的・生化学的情報の画像化などの特徴を持つ先端の核医学画像検査である。循環器領域では心筋血流PETによる冠動脈疾患の診断に米国で広く臨床応用されている。心筋血流定量検査により冠危険因子保持者のリスク評価へ応用も試みられている。近年では炎症イメージングを血管のプラーク検出および炎症性血管疾患の診断へ応用する試みも始まっている。(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 487-493)

Key words: blood flow, inflammation, PET

PET検査の特徴

心筋PET検査では心筋局所での心筋血流、エネルギー代謝、神経受容体機能評価など種々の解析が可能である。心筋PET検査の特徴は第一に生体内構成元素(¹³N窒素, ¹⁵O酸素, ¹⁸Fフッ素)を放射能標識することが可能なため、生理的な情報を画像情報として得られる点にある。またこれらの放射性化合物は物理的な放射能の半減期が短いため、繰り返し検査が可能であり、各種負荷を繰り返し施行することが可能である(**Table 1**)¹⁾。第2にPETは非常に高い空間分解能(5~10mm)と時間分解能を持つ。体内組織による放射能の吸収によるアーチファクトは吸収補正を行うことによりPETでは影響をほぼ除外することが可能である。これらの利点からPETは画質が良好でかつ心筋血流量を定量評価できる¹⁻³⁾。加えて近年急速に普及してきたPET/CTはPETによる生理的な機能情報と解剖学的情報を合わせて評価することが可能になった。この点は血管のプラーク病変の診断や炎症性病変の診断として有用である⁴⁾。本稿では心筋血流PETによる冠動脈疾患診断および定量的測定およびブドウ糖代謝イメージングによる血管病変の検出について解説し、我々の最近の検討についても紹介する。

心筋血流PETによる冠動脈疾患診断

心筋血流検査では⁸²Rbジウム, ¹³Nアンモニア, ¹⁵O水の3種類の放射性薬剤が主に使用されているが、¹⁵O水は心筋組織に停留しないため定性画像の作成が困難であり冠動脈疾患診断の臨床目的としては使用されていない。⁸²Rbジウムはストロンチウムジェネレータから合成されるPET用心筋血流製剤でサイクロトロンを必要としないため、北米で広く臨床応用されている^{1, 5)}。

Beanlandsらはこれまでの公表された14のデータを集積し、合計1,460例において感度89%(range 83~100%)、特異度89%(range 73~100%)と報告している⁶⁾。¹³Nアンモニア, ⁸²Rbジウムによる負荷心筋血流PETの冠動脈疾患診断精度は感度・特異度ともに非常に良好であり、殊に特異度に優れている点が特徴である。

これらの心筋血流PET検査が臨床応用を開始された1980年代末~90年代初期にかけて診断精度を従来から使用されている²⁰¹TlリウムシングルホトンCT(SPECT)と比較する検討が行われた。PET検査はSPECT検査と比較し、診断感度、特異度も有意にすぐれていることが示されている^{1, 7)}(**Table 2**)。特異度が改善するのはSPECTでしばしば問題となる下壁の固定性欠損所見が、PETでは体内組織による放射能の吸収の影響を補正することで消失することが寄与していると考えられている(**Fig. 1**)。

¹北海道大学大学院医学研究科分子イメージング講座

²北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座核医学分野

2009年5月8日受理

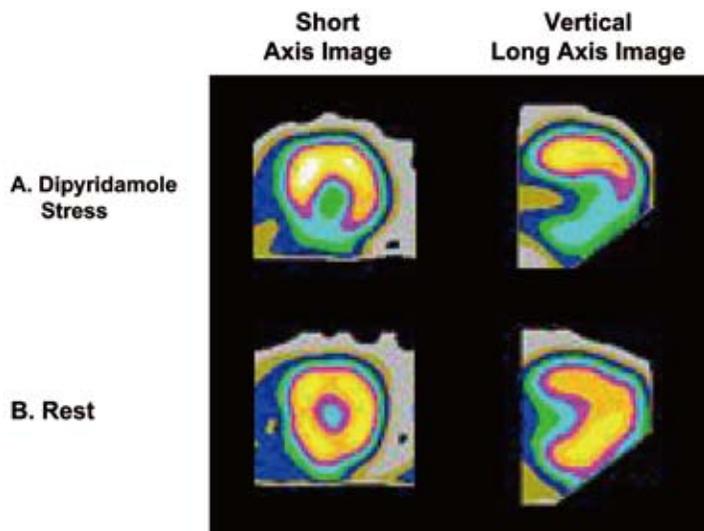
Table 1 PET tracers for cardiac imaging

Isotopes	Radiopharmaceutical	Half-life	Production	Indication
⁸² Rb	⁸² Rubidium	76 sec	Generator	Perfusion
¹⁵ O	¹⁵ O water	2 min	Cyclotron	Perfusion
¹³ N	¹³ N ammonia	10 min	Cyclotron	Perfusion
¹⁸ F	¹⁸ F Fluorodeoxyglucose	110 min	Cyclotron	Metabolism, Inflammation
¹⁸ F	¹⁸ F FBnTP	110 min	Cyclotron	Perfusion

Table 2 Diagnostic accuracy of PET and SPECT myocardial perfusion imaging

	Year	Tracer	Number	Sensitivity (%)		Specificity (%)	
				PET	SPECT	PET	SPECT
Tamaki et al ⁽³²⁾	1988	N-13	51	98	96	100	100
Go et al ⁽⁷⁾	1990	Rb-82	132	95*	79	82	76
Stewart et al ⁽³³⁾	1991	Rb-82	81	87	87	82*	52
Bateman et al ⁽⁸⁾	2006	Rb-82	112	78*	61	94*	86
Total			446	90	84	91	82

*P < 0.05 vs. SPECT

**Figure 1** Pharmacological stress ⁸²Rubidium PET myocardial perfusion imaging. A: Pharmacological stress image. B: Rest image.

Rubidium-82 PET myocardial perfusion images show reversible perfusion defects in the inferior region, indicating myocardial ischemia of the right coronary artery. Attenuation correction can eliminate diaphragmatic attenuation artifacts. Thus, PET MPI yields good image quality.

Batemanらは近年従来からの²⁰¹TリウムSPECTに代わり広く臨床使用されている^{99m}TcテクネシウムSPECTと比較を行いPETの診断精度がSPECTより有意に優れていること、加えて判定不能例が少ないことを報告している⁽⁸⁾(Table 2)。

ACC/AHA/ASNCのガイドラインでは中等度～高度の冠動脈疾患のリスクを持つ患者において心筋血流SPECTなど他の診断検査で冠動脈疾患の判断が困難である場合クラス 1 の適応としている(Fig. 2)⁽⁹⁾。或いは一般的に

運動負荷不能または心電図上左脚ブロック・ペースメーカーリズムの場合がクラス 2 の適応となっている⁹⁾。

PETによる冠動脈疾患患者の予後予測

心筋血流PET検査は冠動脈疾患の診断精度に優れており、心筋血流SPECTと同様に冠動脈疾患患者の予後予測にも重要なデータをもたらすことが期待されている。しかし予後予測についての価値を支持するデータは現状では非常に限られている。

Marwickらは⁸²Rbジウム薬剤負荷心筋血流PETを用いて、予後予測について検討した。負荷画像で正常を示す患者群では1年当りの心臓死が0.9%、血流低下群では4.3%で、リスクの層別化に有用で、かつ臨床症状・心電図所見を上回る予後予測価値があることを報告した¹⁰⁾。現在広く用いられている画像所見診断基準を用いたYoshinagaらの検討でも負荷時正常群(Summed stress score 4 未満¹¹⁾)では先の報告同様に非常に心臓死・非致死性心筋梗塞のリスクが1年当たり0.4%と低いこと、さらに負荷時の血流低下重症度に比例してこれらのリスクが増加していくことを示し、⁸²Rbジウム心筋血流PETが冠動脈疾患の診断のみならず予後予測にも価値があることを示した(Fig. 3)¹²⁾。近年では1,000例を越える患者群で予後予測価値についての報告もあり¹³⁾、心事故予測の有用性のエビデンスが積みかさねられつつある⁶⁾。

心筋血流量の定量的測定法

心筋血流PETでは標準的な定性画像による冠動脈疾患の診断に加えて心筋局所の血流量についても計測することが可能である³⁾。

PETで測定される心筋血流量とは血管内の血流速度を示すのではなく、心筋細胞に摂取されたトレーサ濃度から心筋組織単位重量当たりの血流量(mL/g/min)を算出するものである。

心筋血流量の測定には主に¹³N-アンモニアと¹⁵O標識水が利用される。¹⁵O標識水は心筋細胞内で代謝を受けないことから心筋組織への拡散が良い。そのため心筋血流の定量性に優れた放射性薬剤といわれている^{2, 3, 14)}。¹⁵O標識水は心筋組織に拡散していくが、心筋局所に停留しないため心筋血流解析には工夫を要するが、当施設のKatohらは心筋辺縁を自動描出するアルゴリズムを開発し、再現性の高い心筋血流評価を可能にした($r=0.806$)¹⁵⁾。

¹³N-アンモニアについても高血流領域での血流追従性に

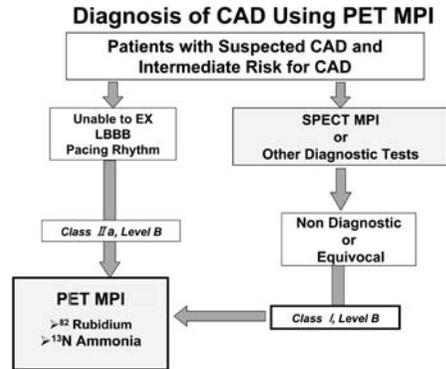


Figure 2 Indication of PET myocardial perfusion imaging for diagnosis of coronary artery disease.

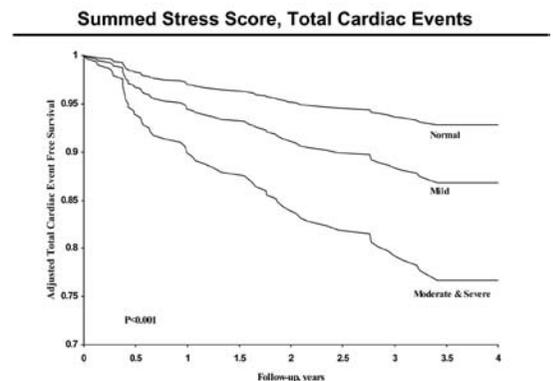


Figure 3 Risk-adjusted survival, free from any (total) cardiac events, as a function of summed stress score using ⁸²RbRubidium PET myocardial perfusion imaging. (From Reference 12, Yoshinaga K et al: J Am Coll Cardiol, 2006, 48: 1029-1039, with permission).

やや劣るものの心筋血流計測に広く用いられている^{16, 17)}。

PETに用いられる放射性薬剤は半減期が短く、各種負荷を繰り返し行える利点がある(Table 1)。当施設では¹⁵O標識水を用いて繰り返し検査を施行している。安静時、薬剤(ATP)負荷時、安静時の確認後、寒冷刺激時の合計4回的心筋血流検査を90分間で施行している^{18, 19)}。

我々はPETによる心筋血流測定を冠動脈疾患患者のリスク評価へ応用した。虚血性心疾患患者では冠動脈の狭窄が著しくなるにつれて心筋血流予備能が低下する。加えて有意冠動脈狭窄の存在しない領域でも心筋血流予備能の低下がすでに生じていることを示した²⁰⁾。

Tsukamotoらは冠危険因子を伴う冠動脈疾患患者で器質

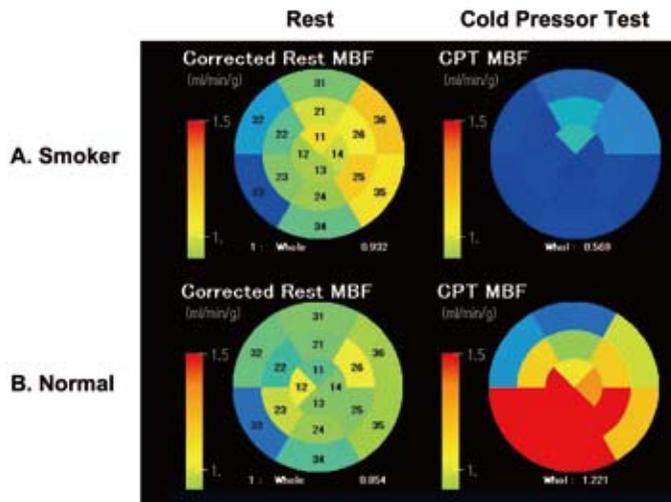


Figure 4 Myocardial blood flow (MBF) measurements using ^{15}O water PET. A: Smoker. B: Control. The control subject increases MBF during cold pressor test (CPT). In contrast, the smoker does not increase MBF during CPT, indicating coronary endothelial dysfunction.

的狭窄病変のある領域および狭窄病変のない領域において心筋血流予備能と冠動脈危険因子との関連について検討した。狭窄病変領域では心筋血流予備能は冠動脈狭窄の重症度と負の相関を示した。一方狭窄病変のない領域では心筋血流予備能は糖尿病例 ($P < 0.05$)、喫煙者 ($P < 0.05$) で低下しており、多変量解析にても糖尿病、喫煙は狭窄の無い病変の心筋血流予備能を規定する独立因子であることを明らかにした²¹⁾。

心筋血流PETを用いた冠動脈血管内皮機能計測

血管内皮機能の計測法はカテーテルによる心筋血流計測及び、非侵襲的な超音波検査法、血液生化学マーカー、PET検査が一般に用いられている。

PETによる冠動脈血管内皮機能の計測は ^{15}O 標識水、窒素標識アンモニア血流PETにより主に検討が行われてきている (Table 1)。PET検査では寒冷刺激 [Cold pressor test (CPT)] に対する血流反応を計測することで冠動脈血管内皮機能を計測することが可能である^{1, 3)}。寒冷刺激により交感神経刺激が生じ、それにつれて心筋酸素消費量が亢進し心筋血流が増加する。血管壁にかかるshear stressが血管内皮細胞のNO産生を促し、NOにより抵抗血管レベルでの血管拡張反応が惹起される²²⁾。これまでの健常者での検討をまとめると寒冷負荷時に心筋血流量は

安静時と比較し30～60%増加する²³⁾。

これまでPETを用いて高脂血症、高血圧、糖尿病、喫煙者など冠危険因子を持つもので冠血管内皮機能異常が認められることが報告されてきた (Fig. 4)³⁾。我々の研究グループのNayaらは高血圧患者にアンジオテンシンII受容体阻害剤 (ARB) の内服による治療を12週間施行し治療効果を ^{15}O 標識水PETにより評価した。高血圧患者ではARBにより血圧が低下するとともに、寒冷刺激に対する冠血流増加反応も有意に増加することを示し ($P < 0.01$)、ARBは高血圧患者において血圧を下降する効果に加え冠血管内皮機能を改善することを報告した²⁴⁾。Yoshinagaらは冠動脈疾患患者に対し週に4回、一日30分の運動療法を12週間実施し対照群と比較対照試験を施行した。運動療法は血流異常領域の最大血管拡張能を改善する ($p = 0.0214$ vs. 対照) ことを明らかにし、病変部位の血管機能の改善に血管内皮機能の改善が関与していることを明らかにした²⁵⁾。

動脈硬化プラーク・血管炎症イメージング

動脈硬化病変における不安定プラークの検出は高リスク患者の検出に寄与し心血管イベント発生の予防に寄与することが期待される。不安定プラークでは活性化されたマクロファージから各種の炎症性サイトカインが放出

される。炎症の惹起がプラークを不安定化し、プラークの破裂へとつながる。このようにプラークの不安定化には炎症の関与が大きな役割を果たすことから炎症イメージングが不安定プラークの検出として有用であることが示唆されている²⁶⁾。

¹⁸F-FDG PETは腫瘍・炎症イメージングとしても広く利用されている。¹⁸F-FDG(半減期110分)はブドウ糖のアナログであり、組織のブドウ糖利用状態の評価に用いられている。¹⁸F-FDGは組織細胞のブドウ糖取り込みに比例して取り込まれ、リン酸化経路へ入る。しかしブドウ糖とは異なり、FDG-6リン酸はそれ以上の代謝を受けず、組織細胞内に停留する。よって組織内のFDG集積はブドウ糖代謝を反映するものと考えられている。炎症細胞ではブドウ糖代謝が亢進しているためFDGにより陽性所見として描画される。

PET/CTで得られる解剖学的情報とFDGによる生理学的な組織糖代謝情報をあわせることで動脈壁のプラークの検出が可能となった。Ruddらは一過性脳虚血発作を起こした頸動脈狭窄を持つ患者を対象にFDG PETを施行した。脳虚血症状を生じた側の頸動脈狭窄病変にFDGが集積し、FDGの集積程度は症状を示さない狭窄病変に比して27%高値であることを報告し、頸動脈の不安定プラークの検出にFDG PETが有用であることを示した²⁷⁾。Taharaらは高脂血症患者で頸動脈にプラークの炎症病変があることを報告した。さらにスタチンによる治療によりプラークへのFDG集積は低下しプラークの安定性が図られたことを示した²⁸⁾。このようにFDG PETは不安定プラークの検出から治療のモニタリングへ応用できる可能性がある(Fig. 5)。

FDGは大動脈の炎症部位にも集積することから、高安動脈炎で病変評価としての有用性が報告されている²⁹⁾。

Mielniczukらは高安動脈炎において肺動脈にも炎症病変が及んでいることを報告し、さらにステロイド治療の効果判定に¹⁸F-FDG PETが有用である可能性を示唆している³⁰⁾。Fukuchiらは大動脈瘤の術後グラフト感染の場合FDGが感染部位に集積することを報告し、CTによる画像情報にFDGによる生理学的な炎症所見を合わせることで診断精度が改善することを報告している³¹⁾。

おわりに

心筋PET検査を用いた循環器疾患診断は優れた診断精度により臨床応用がひろがりつつある。さらに近年で

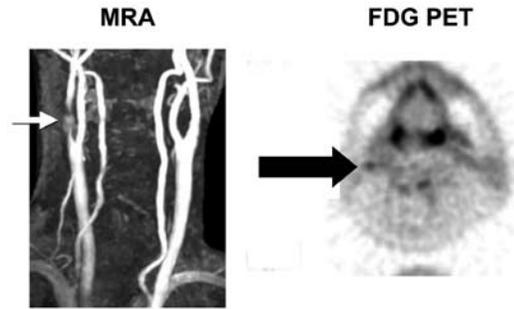


Figure 5 Magnetic resonance angiography shows atherosclerotic plaque in the right carotid artery. ¹⁸F FDG PET shows uptake on the plaque, indicating plaque vulnerability.

は疾患診断のみならず虚血性心疾患患者における予後予測指標としての有用性についてもエビデンスが蓄積されつつある。更には心筋血流定量測定を組み合わせることで冠動脈疾患患者および冠動脈疾患のリスク因子を持つ症例についてもリスク評価が臨床応用されることが期待される。循環器領域でのPET検査は従来心筋血流、代謝イメージングが主体であったが近年炎症イメージングが動脈壁のプラークの不安定性を評価することへ応用が始まっている。このようにPETは総合的な心血管の機能診断として今後発展していくことが期待される。

文 献

- 1) Yoshinaga K, Tamaki N, Ruddy TD et al: Evaluation of Myocardial Perfusion. In: Wahl R, ed, Principles and practice of PET and PET/CT. 2nd edition ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009, 541-564.
- 2) Camici PG: Positron emission tomography and myocardial imaging. Heart, 2000, **83**: 475-480.
- 3) Camici PG, Crea F: Coronary microvascular dysfunction. N Engl J Med, 2007, **56**: 830-840.
- 4) Di Carli MF, Hachamovitch R: New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. Circulation, 2007, **115**: 1464-1480.
- 5) Machac J, Bacharach SL, Bateman TM et al: Positron emission tomography myocardial perfusion and glucose metabolism imaging. J Nucl Cardiol, 2006, **13**:e 121-151.
- 6) Beanlands RS, Chow BJ, Dick A et al: CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced non-invasive cardiac imaging using positron emission tomography,

- magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease—executive summary. *Can J Cardiol*, 2007, **23**: 107–119.
- 7) Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ et al: A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Med*, 1990, **31**: 1899–1905.
 - 8) Bateman TM, Heller GV, McGhie AI et al: Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*, 2006, **13**: 24–33.
 - 9) Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH et al: ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol*, 2003, **42**: 1318–1333.
 - 10) Marwick TH, Shan K, Patel S et al: Incremental value of rubidium-82 positron emission tomography for prognostic assessment of known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1997, **80**: 865–870.
 - 11) Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ et al: Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*, 1998, **97**: 535–543.
 - 12) Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K et al: What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**: 1029–1039.
 - 13) Lertsburapa K, Ahlberg AW, Bateman TM et al: Independent and incremental prognostic value of left ventricular ejection fraction determined by stress gated rubidium 82 PET imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*, 2008, **15**: 745–753.
 - 14) Uren NG, Melin JA, De Bruyne B et al: Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*, 1994, **330**: 1782–1788.
 - 15) Katoh C, Morita K, Shiga T et al: Improvement of algorithm for quantification of regional myocardial blood flow using ¹⁵O-water with PET. *J Nucl Med*, 2004, **45**: 1908–1916.
 - 16) Beanlands RS, Muzik O, Melon P et al: Noninvasive quantification of regional myocardial flow reserve in patients with coronary atherosclerosis using nitrogen-13 ammonia positron emission tomography. Determination of extent of altered vascular reactivity. *J Am Coll Cardiol*, 1995, **26**: 1465–1475.
 - 17) Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M et al: Chronic inflammation and impaired coronary vasoreactivity in patients with coronary risk factors. *Circulation*, 2004, **110**: 1069–1075.
 - 18) Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C et al: Assessment of coronary function in children with a history of Kawasaki disease using (15)O-water positron emission tomography. *Circulation*, 2002, **105**: 2878–2884.
 - 19) Iwado Y, Yoshinaga K, Furuyama H et al: Decreased endothelium-dependent coronary vasomotion in healthy young smokers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, **29**: 984–990.
 - 20) Yoshinaga K, Katoh C, Noriyasu K et al: Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemia on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a study using oxygen 15-labeled water PET. *J Nucl Cardiol*, 2003, **10**: 275–283.
 - 21) Tsukamoto T, Morita K, Naya M et al: Myocardial flow reserve is influenced by both coronary artery stenosis severity and coronary risk factors in patients with suspected coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, **33**: 1150–1156.
 - 22) Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ: Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*, 2003, **108**: 2054–2059.
 - 23) Yoshinaga K, Chow BJ, deKemp RA et al: Application of cardiac molecular imaging using positron emission tomography in evaluation of drug and therapeutics for cardiovascular disorders. *Curr Pharm Des*, 2005, **11**: 903–932.
 - 24) Naya M, Tsukamoto T, Morita K et al: Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **50**: 1144–1149.
 - 25) Yoshinaga K, Beanlands RS, Dekemp RA et al: Effect of exercise training on myocardial blood flow in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J*, 2006, **151**: 1324 e11–18.
 - 26) Tahara N, Imaizumi T, Virmani R et al: Clinical feasibility of molecular imaging of plaque inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med*, 2009, **50**: 331–334.
 - 27) Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD et al: Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*, 2002, **105**: 2708–2711.
 - 28) 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.
- 29) Kobayashi Y, Ishii K, Oda K et al: Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with 18F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med*, 2005, **46**: 917–922.
- 30) Mielniczuk L, DeKemp RA, Dennie C et al: Images in cardiovascular medicine. Fluorine-18-labeled deoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and management of aortitis with pulmonary artery involvement. *Circulation*, 2005, **111**: e375–376.
- 31) Fukuchi K, Ishida Y, Higashi M et al: Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computed tomographic findings. *J Vasc Surg*, 2005, **42**: 919–925.
- 32) Tamaki N, Yonekura Y, Senda M et al: Value and limitation of stress thallium-201 single photon emission computed tomography: comparison with nitrogen-13 ammonia positron tomography. *J Nucl Med*, 1988, **29**: 1181–1188.
- 33) Stewart RE, Schwaiger M, Molina E et al: Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1991, **67**: 1303–1310.

Assessment of Coronary Artery Disease and Atherosclerotic Vascular Disease Using Positron Emission Tomography

Keiichiro Yoshinaga¹ and Nagara Tamaki²

¹Department of Molecular Imaging, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan

²Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan

Key words: blood flow, inflammation, PET

Positron emission tomography (PET) is an advanced functional nuclear imaging technique. PET has high diagnostic accuracy and has been applied for coronary risk stratification using myocardial blood flow quantification. PET imaging also can be used for vulnerable plaque detection. This review describes recent developments in PET myocardial and vascular imaging. (*J Jpn Coll Angiol*, 2009, **49**: 487–493)