

## Title page

- 1) 論文種別： 総説（依頼論文）
- 2) 論文タイトル： FDG-PET を用いた頸動脈プラーク診断
- 3) 著者名： 小林英一
- 4) 所属施設・部署： 千葉大学医学部附属病院脳神経外科／包括的脳卒中センター
- 5) 連絡著者の氏名・連絡先：

小林英一

千葉大学医学部附属病院脳神経外科／包括的脳卒中センター

連絡先 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

Phone: 043-226-2158

FAX: 043-226-2159

Mail: papez@xa2.so-net.ne.jp

- 6) キーワード： FDG-PET, carotid artery, plaque imaging, inflammation, atherosclerosis

7) 本論文を、日本脳神経血管内治療学会 機関誌 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。

## 要旨

$^{18}\text{F}$ -2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース (FDG) を用いたポジトロン断層撮影 (PET) は、動脈硬化病変に関する貴重な代謝情報を提供し、不安定プラーク検出への応用が期待されている。ブドウ糖類似物質である FDG は、細胞内でリン酸化されると代謝が停止し細胞内に留まる *metabolic trapping* を利用し画像が作成される。摘出プラークの病理学的検討では、FDG の集積は炎症細胞、特にマクロファージの分布および密度と強い相関を有することが確認されており、病変の炎症についてはその不安定性を示唆する画像がえられる。比較的軽度の狭窄でも FDG の集積が認められ、必ずしも狭窄率とは相関しないが、定量値やその変動が動脈硬化の進展を予見する可能性がある。スタチンなどの薬物効果の *surrogate maker* としても利用されている。実際の血管イベントとの関連が限局的な報告から散見されるが、非担癌患者での長期の大規模前向き研究は未だ施行されておらず、今後さらなるデータの蓄積が必要である。頸動脈病変に関しては、無症候性病変の発症と治療リスクの予測に関するデータが欠如しており、今後の研究成果が待たれる。

### 1. はじめに

頸動脈狭窄症は、虚血性脳卒中の重要な原因のひとつであり、適切なタイミングでの治療介入により発症率を低下できる疾患である。特に発症後 6 カ月以内の頸動脈狭窄病は再発率が高く、頸動脈内膜剥離術 (CEA: carotid endarterectomy) または経皮的頸動脈ステン

ト留置術（CAS: carotid artery stenting）の適応が考慮されるが、その際の治療リスク評価や予後予測のためには、動脈硬化プラークの不安定性の評価が重要となる。一方、中等度狭窄までの無症候性病変は、概して安定しており発症確率も低く、内科治療の効果が期待できるため、外科的介入の必要性は少ないと考えられている。しかし、全ての症候性狭窄は元来無症候であり、一過性脳虚血発作（TIA: transient ischemic attack）など軽症で発症すればよいが、最近の Massachusetts General Hospital からの報告では発症例の半数以上は脳梗塞と報告されている<sup>1)</sup>。初回発作で重篤な脳梗塞を生じると治療機会を喪失するため、動脈硬化プラークの不安定性の評価は慎重を期す必要がある。一般に症候性病変の発症確率は狭窄率と相関し、高度狭窄になるほど自然歴でのリスクが高まるが、無症候性病変に関しては、狭窄率と相関しないとの報告もみられ<sup>2,3)</sup>、形態学的な情報に加えプラークの不安定性を評価する modality が必要となる。主として悪性腫瘍の診断で用いられる <sup>18</sup>F-2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース（FDG）を用いたポジトロン断層撮影（PET）は、貴重な代謝情報、特に動脈壁の炎症に関する情報を提供し、動脈硬化病変への応用が期待されている。本稿では、FDG-PET の原理と適応、定量化、動脈硬化病変および頸動脈プラークへの応用、今後の展望と課題に関して、最近の知見を交えながら概説する。なお、本稿で引用した主要論文は、Table としてまとめ一覧できるようにした。

## 2. FDG-PET の原理と適応

ブドウ糖は通常状態では脳の唯一のエネルギー源であり、小腸から

吸収されたブドウ糖は門脈系により全身に運ばれ、解糖系、クエン酸回路、電子伝達系を進み、ATPが生成される。FDGは、ブドウ糖のC2位の水酸基を<sup>18</sup>Fで置換したブドウ糖類似の化合物であり、ブドウ糖と同様にグルコーストランスポータにより細胞質内に取り込まれ、ヘキソキナーゼによりリン酸化される。リン酸化されたブドウ糖は最終的に水と二酸化炭素に分解されるが、FDGはリン酸化されると代謝が停止し細胞内に留まる。metabolic trappingと呼ばれるが、この反応は組織のブドウ糖代謝に比例することから、これを反映する画像がえられる (Fig. 1)。最終的にFDGはグルコース6フォスファターゼにより還元され、血中に戻る。

FDGを用いたPETは、多くの臨床研究により様々な分野で有用性が確認されている。本邦においては、2002年にがんを中心とする12疾患（てんかん、虚血性心疾患、肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌など）に対するFDG-PETが健康保険診療として採用され、2005年には、薬事法に基づく放射性医薬品としてFDGの販売が開始された。2006年には、食道癌、卵巣癌、子宮癌の3癌種が適用疾患として追加されるとともに、ポジトロン断層・コンピュータ断層複合撮影（PET/CT検査）が新たに定められた。その間、多くの臨床データが集積され、2010年には早期胃癌を除くすべての悪性腫瘍の病期診断、再発・転移診断に対してPETおよびPET/CTの適用拡大が行われた。2012年には磁気共鳴画像（MRI）とPETの画像を同時撮影できるPET/MRIが薬事承認されるとともに、心サルコイドーシスにおける炎症部位の診断および悪性リンパ腫の治療効果判定について適用拡大が行われた<sup>4)</sup>。動脈硬化性疾患に対する保険適用は現

時点では認可されておらず、さらなる臨床データの蓄積が待たれる。

### 3. FDG-PET の定量化

FDG-PET を施行するにあたり、装置の安全性、性能の維持および検査の質を担保する必要があるため、日本核医学技術学科学術委員会より『FDG-PET 検査における撮像技術に関するガイドライン』が公表されている<sup>5)</sup>。ここでは、特に問題となる FDG 集積の定量化に関して、簡単に述べる。

$^{18}\text{F}$  の物理的半減期は 110 分で、 $^{18}\text{F}$ -FDG はブドウ糖と競合して細胞内に取り込まれるため、血糖値を 130-150mg/dl 以下にすることが望ましく、検査前 4 時間以上の絶食を行う。通常 2D データ収集では 185-444MBq (3-7MBq/kg)、3D データ収集では 111-259MBq (2-5MBq/kg) の FDG を静脈内投与する。糖代謝定量を行う際には FDG の定速静注と 3-コンパートメントモデルに基づく

autoradiography 法 (ARG 法) が広く用いられている。投与量を調整し、撮像時間を 90-120 分とすることで、正常組織との良好なコントラストが得られる<sup>6)</sup>。

FDG の定量化には、通常 standard uptake value (SUV) または tissue to background ratio (TBR) が用いられる。SUV は単位体重あたりの投与量に対する集積比で、全身に均等に分布し排泄がない場合は  $\text{SUV} = 1.00$  となる。TBR は、目的血管の関心領域の SUB とコントロールとなる spill-over 効果のない大きな静脈の中心部 (blood-pool 部) の SUV との比である (Fig. 2)。ともに関心領域

内での平均値と最大値が算出されるが、Asabellaらは、SUVmax、SUVmean、TBRmax、TBRmeanを比較し、SUVmaxとSUVmeanでは、炎症の強いプラークとそうでないプラークの鑑別が困難であったのに対し、TBRmaxとTBRmeanでは鑑別可能であったと述べている<sup>7)</sup>。近年ではTBRを用いた報告が増加しつつあるが、blood-pool部のSUVは撮像タイミングや腎機能に大きく依存するため注意が必要である。定量法の標準化に関しては、今後の課題である。FDG-PETの様々な集積パターン(Fig. 3)と臨床例(Fig. 4)を提示する。

#### 4. 動脈硬化および頸動脈病変に対するFDG-PET

炎症部位では、マクロファージを中心とする炎症性細胞の糖代謝が非活動時の数十倍まで亢進しうるため<sup>4)</sup>、慢性炎症とも呼ばれる動脈硬化性疾患<sup>8)</sup>へのFDG-PETの応用が注目されてきた。2001年にLedermanらは高コレステロール食を与えたNew Zealand white rabbitを用いて、FDGが動脈硬化プラークに集積することを初めて報告した<sup>9)</sup>。Azizらも同様のrabbitを用いて、血栓形成を認めた動脈硬化部位でFDGの高集積を認め、同時にマクロファージの高集積も確認できたと報告した<sup>10)</sup>。臨床例では、2002年にRuddらは8例の症候性頸動脈狭窄患者に対してFDG-PETを施行し、対側の無症候性プラークに比しFDG集積比で27%高い集積を認めたと金字塔的な報告をおこなった<sup>11)</sup>。内膜剥離術での切除標本のautoradiographyにおいて、マクロファージ浸潤部へのFDGの集積

を証明し、炎症イメージとしての FDG-PET の応用に期待が高まり、同グループにより FDG-PET の高い再現性に関する報告もなされた<sup>12)</sup>。その後も臨床例での報告が続き、Tawakol らは 17 例の頸動脈内膜剥離術予定患者において病理組織を検討し、術前病変部の TBR と摘出プラーク標本上の CD68 染色による炎症範囲との関連を調べ、両者に良好な相関が認められることを報告した<sup>13)</sup>。プラークの面積、厚さ、平滑筋細胞染色とは相関は認められなかった。Graebe らは、CEA 摘出標本の mRNA 発現を real-time quantitative polymerase chain reaction 法で調査し、FDG 集積部では CD68 の遺伝子発現と強い相関を認めたが、Cathepsin K、matrix metalloproteinase 9、interleukin 18 との相関は弱かったことを指摘し、やはりマクロファージとの関連性を示唆した<sup>14)</sup>。症候性 50%以上の頸動脈狭窄では 8 割以上に FDG 集積を認めたとの報告もあるが<sup>15)</sup>、Tahara らは、重症例のみならずプラークスコア  $\geq 5$  または IMT  $\geq 2\text{mm}$  の比較的軽度のプラークでも 3 割に FDG 集積が認められることを報告した<sup>16)</sup>。Abdelbaky らは、予め FDG-PET/CT を施行した 137 患者において、大動脈壁における石灰化の進展を 1 年から 5 年間経時的に観察した。新たに石灰化沈着を生じた部位では観察開始時の FDG 集積が高かったことを報告し、動脈硬化進展のバイオマーカーになりうることを示唆している<sup>17)</sup>。他にも石灰化部との関連を述べた論文が散見されるが<sup>18)</sup>、否定的な意見もあり一定の見解は定まっていない。頸動脈、冠動脈、大動脈では石灰化の意義が異なる可能性があり、また活動性と非活動性の石灰化があるためと推測される。

他の動脈硬化診断 modality との関連では、Graebe らは頸動脈エコ

一検査にて、低輝度エコーのプラークでは FDG の集積にばらつきがあるのに対して、高輝度エコーではバラツキが少なく FDG 集積も低いことを指摘した<sup>19)</sup>。高輝度エコー群では概して安定プラークが多いのに対し、一般に不安定といわれる低輝度エコー群では異なる病態が混在している可能性があり、その層別化に FDG-PET が有用である可能性を述べている。Moustafa らは、最近の症候性頸動脈狭窄症患者の経頭蓋ドップラー超音波検査における microembolic signal (MES) と FDG 集積との関係を検討した<sup>20)</sup>。その結果、MES を認めた患者のプラークで FDG 集積が高かったと報告し(対側頸動脈との SUV 比で中央値 1.05 vs. 0.76, P=0.005)、塞栓源となりうる不安定プラークの同定に FDG-PET が有用なことを示唆した。Poredos らは、血中炎症マーカーとの関係について、頸動脈狭窄症と総大腿動脈閉塞の患者 37 名を対象に検討し、FDG の集積は高感度 CRP ( $r=0.417$ ,  $p=0.010$ )、IL-6 ( $r=0.603$ ,  $p<0.001$ )、TNF- $\alpha$  ( $r=0.374$ ,  $p=0.023$ ) と相関を認めたと報告した<sup>21)</sup>。MRI 所見との比較においては、断裂した線維性被膜を有するプラークおよび脂質富むプラークやプラーク内出血において病変部の TBR が高いことが報告されている<sup>22)</sup>。また、頸動脈 CT との比較においては、CT の不安定プラークを特徴付ける 3 要素(positive remodeling, 内腔の不整, low attenuation) の有無と保有数が、FDG の集積と相関するとした論文がある<sup>23)</sup>。

## 5. 血管イベント発症と FDG-PET



実際の血管イベント発症との関連が注目されるが、Romingerらは血管イベント（虚血性脳卒中、心筋梗塞、血行再建術）を発症していない担癌患者 932名にてコホート研究を行い、頸動脈を含む全身血管へのFDGの集積は、その後の血管イベントの独立した強力な予測因子となりうることを報告した<sup>24)</sup>（平均TBR>1.7で多変量解析でのハザード比14.144、95%CI 4.823-41.482）。Paulmierらも同様に担癌患者101名を対象に検討を行い、FDG高集積群において、時間の経過した心血管イベント（48% vs 15%, P= 0.0006）および最近6ヶ月以内の心血管イベント（30% vs 1.8%, P=0.0002）がともに有意に多かったことを報告した<sup>25)</sup>。Josephらは、dal-PLAQUE trial（コレステリルエステル転送蛋白阻害薬 dalcetrapibのRCT）のサブ解析として、短期間のFDG-PET上の動脈壁炎症所見の変化が、その後の長期の動脈硬化進展を予見できる可能性を報告している<sup>26)</sup>。24例の患者において、登録時と6カ月後の頸動脈FDG-PET/CT上のFDGの集積を比較し、同時にMRIでの動脈壁肥厚と壁面積の変化を登録時と24カ月後で検討した。その結果、18例（42.9%）で半年後のFDG集積増加を認めたが、この群ではそれ以外の群に比し2年後の動脈壁肥厚および壁面積がともに有意に上昇していた（壁肥厚の変化率17.49% vs. 1.74%, p = 0.038、壁面積の変化率25.50% vs. 3.59%, p = 0.027）。動脈硬化の初期で壁の炎症悪化を捉えられれば、治療介入によりその進展を抑制できる可能性がある。FDG集積と壁肥厚との単純な相関は少ないと考えられているが、その経時的変化が重要と予想される。さらに長期間の検討では、Figuerolaらは、非担癌患者で血管イベントの既往のない

513 例に FDG-PET を施行した後に平均 4.2 年の追跡を行っている<sup>27)</sup>。44 例に血管イベント（脳卒中、TIA、急性冠症候群、血行再建術、新規狭心症、末梢動脈疾患、心不全、血管死）の発生を認めたが、上行大動脈の TBR は、血管イベント発症の独立した予測因子であり（ハザード比：4.71；95% CI: 1.98 to 11.2； $p < 0.001$ ）、FDG-PET を加えることで冠動脈イベントの予測スコアである Framingham risk score が改善された。さらに、急性期症例での検討も行われており、Marnane らは、最近発症した症候性頸動脈狭窄を有する症例の小規模コホート研究を報告している<sup>28)</sup>。発症 2 週間以内の脳卒中、TIA、網膜塞栓の患者で、かつ 50%狭窄以上の頸動脈病変を有する連続患者 60 名を対象とし、発症時の頸動脈プラーク FDG 集積とその後の脳卒中再発との関係を調査した。90 日以内に 13 例（22%）に再発発作を認めたが、mean SUV は再発群で有意な上昇（ $1.85 \pm 0.44 \text{ g/ml vs. } 1.58 \pm 0.32 \text{ g/ml}$ ,  $p=0.02$ ）を認めており、mean SUV が  $2.14 \text{ g/ml}$  を超える群は 90 日間に 80% の再発率を示したのに対し、 $2.14 \text{ g/ml}$  以下の群では 22.9%であった。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析では、年齢や狭窄率は関与しておらず、mean SUV が再発に関する唯一の予知因子であった（補正ハザード比 6.1；95% CI, 1.3–28.8； $P=0.02$ ）。今後の大規模研究としては、スペインのグループを中心に全身動脈硬化の進展に関する 4000 人規模の前向きコホート研究（PESA study）が開始され、結果が報告されつつあるが、その中で 1300 人の頸動脈および腸骨大腿動脈の FDG-PET が予定されており、その結果が待たれる<sup>29)</sup>。

治療効果の判定にも、FDG-PET の応用が行われている。

Simvastatin が胸部大動脈／頸動脈の FDG 集積を低下させること<sup>30)</sup>、atorvastatin が 12 週間という比較的短期間に容量依存性に上行大動脈／頸動脈の FDG 集積を低下させること<sup>31)</sup>、糖尿病治療薬 Pioglitazone の 4 週間投与により Glimepiride に比して、血糖降下作用とは無関係に上行大動脈／頸動脈の FDG 集積を低下させること<sup>32)</sup>などが報告されている。

## 6. 今後の展望と課題

FDG-PET 検査の最大の課題のひとつはその空間分解能であり、通常 4-6mm ほどが限界で、頸動脈プラークの内部構造を詳細に観察するには不十分である。しかし、動脈壁の炎症細胞の活動性と大まかな部位を描出できる FDG-PET/CT および FDG-PET/MRI は、従来の形態診断の域を超え、これまで述べてきたような新たな情報を提供する。特に、FDG-PET/MRI は、Black blood 法や造影法による従来のプラーク MRI 診断に PET による代謝情報を付加することで、不安定プラークの検出精度向上が期待できる。塞栓源不明の脳梗塞において、狭窄率は軽微だが炎症の強い頸動脈病変が塞栓源となっている可能性を FDG-PET/MRI を用いて検出できたとの報告がなされており<sup>33)</sup>、今後 embolic stroke of undetermined source (ESUS) における強力なツールとなりうるかもしれない。また近年、良性または悪性骨病変の検出に用いられる 18-sodium fluoride (18F-NaF) を用い、plaque rupture 部の検出、活動性と非活動性石灰化の鑑別への応用が始まっており<sup>34,35)</sup>、新たな情報を提供しうる可能性がある。

る。

以上述べてきたように、多くの動物実験および臨床試験により、動脈硬化の不安定性および活動性を反映する画像診断として

FDG-PETはその地位を築きつつある。しかし、非担癌患者での長期間の大規模前向き研究は未だ施行されておらず、今後さらなるデータの蓄積を要する。頸動脈病変に関しても、特に無症候性病変の発症と治療リスクの予測に関するデータが欠如しており、今後の研究成果が待たれる状況である。

#### 利益相反の開示

筆頭著者の利益相反はない。

#### References:

1. Conrad MF, Boulom V, Mukhopadhyay S, et al. Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy. *J Vasc Surg.* 2013; 58: 128-35.
2. Walker MD, Marler JR, Goldstein M, et al. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study: *JAMA* 1995; 273: 1421-1142.

3. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491-1502.
4. FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2012. 日本核医学会、公益社団法人日本医学放射線学会ホームページ. アクセス日：2018年4月13日.
5. 日本核医学技術学科学術委員会. FDG-PET 検査における撮像技術に関するガイドライン. *核医学技術* 2007; 27: 425-456.
6. 小林英一. 頸動脈プラークイメージング Update. 滝和郎監修, 中原一郎編: パーフェクトマスター脳血管内治療 必須知識のアップデート. 改定第2版. 東京, メジカルビュー社, 2014, 77-89.
7. Asabella AN, Ciccone MM, Cortese F, et al. Higher reliability of 18F-FDG target background ratio compared to standardized uptake value in vulnerable carotid plaque detection: a pilot study. *Ann Nucl Med*. 2014; 28(6): 571-579.
8. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature*. 1993; 362: 801-809.
9. Lederman RJ, Raylman RR, Fisher SJ, et al. Detection of atherosclerosis using a novel positron-sensitive probe and 18-fluorodeoxyglucose (FDG). *Nucl Med Commun*. 2001; 22: 747-753.
10. Aziz K, Berger K, Claycombe K, et al. Noninvasive

- detection and localization of vulnerable plaque and arterial thrombosis with computed tomography angiography/positron emission tomography. *Circulation*. 2008;117:2061–2070.
11. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18f]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*. 2002; 105: 2708-2711.
  12. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of atherosclerotic plaque inflammation is highly reproducible: Implications for atherosclerosis therapy trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 892-896.
  13. Tawakol A, Migrino RQ, Hoffmann U, et al. Noninvasive in vivo measurement of vascular inflammation with f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Cardiol*. 2005; 12: 294-301.
  14. Graebe M, Pedersen SF, Borgwardt L, et al. Molecular pathology in vulnerable carotid plaques: Correlation with [18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 37: 714-721.
  15. Arauz A, Hoyos L, Zenteno M, et al. Carotid plaque inflammation detected by 18f-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. Pilot study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007; 109: 409-412.

16. 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.
17. Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, et al. Focal arterial inflammation precedes subsequent calcification in the same location: a longitudinal FDG-PET/CT study. *Circ Cardiovasc Imag.* 2013; 6: 747-754.
18. Laitinen I, Marjamaki P, Haaparanta et al. Non-specific binding of 18F-FDG to calcifications in atherosclerotic plaques: Experimental study of mouse and human arteries. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33: 1461-1467.
19. Graebe M, Pedersen SF, Hojgaard L, et al. 18FDG PET and ultrasound echolucency in carotid artery plaques. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3: 289-295.
20. Moustafa RR, Izquierdo-Garcia D, Fryer TD, et al. Carotid plaque inflammation is associated with cerebral microembolism in patients with recent transient ischemic attack or stroke: A pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010; 3: 536-541.
21. Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, et al. Patients with an inflamed atherosclerotic plaque have increased levels of circulating inflammatory markers. *J Atheroscler Thromb.* 2017; 24: 39-46.

22. Lei-xing X, Jing-jing G, Jing-xue N, et al: Combined application of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging in early diagnosis of vulnerable carotid atherosclerotic plaques. *J Int Med Res* 2014; 42(1): 213-223.
23. Figueroa AL, Subramanian SS, Cury RC, et al: Distribution of inflammation within carotid atherosclerotic plaques with high-risk morphological features. A comparison between positron emission tomography activity, plaque morphology, and histopathology. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 69-77.
24. Rominger A, Saam T, Wolpers S, et al. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med*. 2009; 50: 1611-1620.
25. Paulmier B, Duet M, Khayat R, et al. Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on pet imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*. 2008; 15: 209-217.
26. Joseph P, Ishai A, Mani V, et al. Short-term changes in arterial inflammation predict long-term changes in atherosclerosis progression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44: 141-150.
27. Figueroa AL, Abdelbaky A, Truong QA, et al.



- Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future cv events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 1250-1259.
28. Marnane M, Merwick A, Sheehan OC, et al. Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence. *Ann Neurol*. 2012; 71: 709–718.
29. Fernández-Ortiz A, Jiménez-Borreguero LJ, Peñalvo JL, et al. The progression and early detection of subclinical atherosclerosis (PESA) study: rationale and design. *Am Heart J* 2013; 166(6): 990-998.
30. 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.
31. Tawakol A, Fayad ZA, Mogg R, et al. Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation: Results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 909-917.
32. Mizoguchi M, Tahara N, Tahara A, et al. Pioglitazone attenuates atherosclerotic plaque inflammation in patients with impaired glucose tolerance or diabetes: a prospective,

- randomized, comparator-controlled study using serial FDG PET/CT imaging study of carotid artery and ascending aorta. *JACC Cardiovasc Imag.* 2011; 4: 1110–1118.
33. Hyafil F, Schindler A, Sepp D, et al. High-risk plaque features can be detected in non-stenotic carotid plaques of patients with ischaemic stroke classified as cryptogenic using combined 18F-FDG PET/MR imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43: 270-279.
34. Dweck MR, Chow MWL, Joshi NV, et al. Coronary arterial 18F-sodium fluoride uptake: a novel marker of plaque biology. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 1539–1548.
35. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet.* 2014; 383: 705–713.

## Figure legend

### Figure 1: FDG and glucose metabolism

Both  $^{18}\text{F}$ -FDG and glucose are transported into the cell by GLUT-1, and phosphorylated by hexokinase. While glucose is metabolized into glycogen,  $\text{CO}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$ , FDG stops metabolism and stays as it is in the cell, what is called metabolic trapping.

GLUT-1: glucose transporter-1

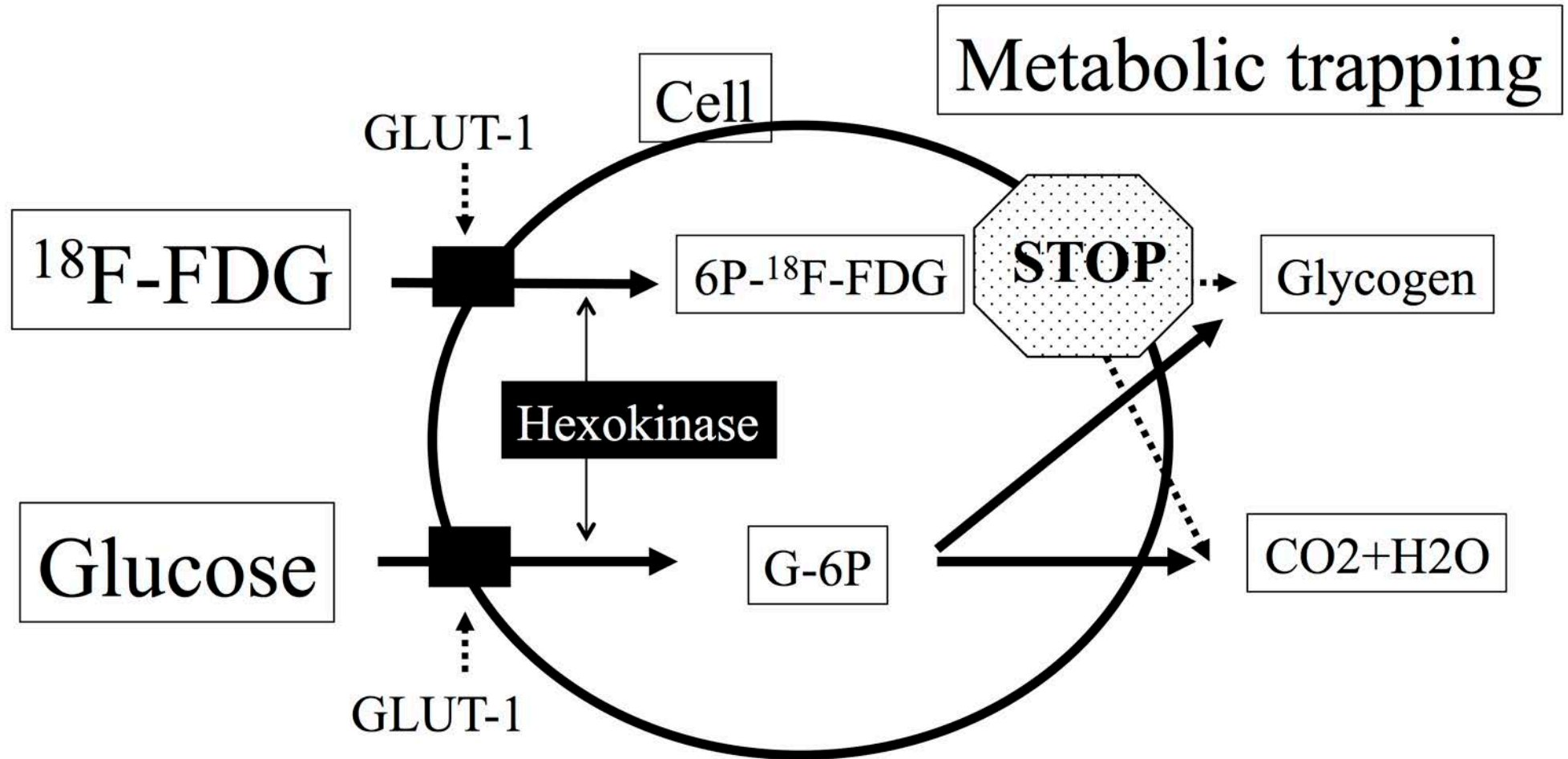
### Figure 2: Two methods of quantification of $^{18}\text{F}$ uptake

Figure 3: Various patterns of FDG accumulation on 3D-mapping of FDG-PET

### Figure 4: Demonstrable case

74-year-old man with symptomatic 92% stenosis of left carotid artery. DSA showed severe long stenosis and **contrast-enhanced plaque MRI (T1WI) demonstrated a large necrotic core with fibrous cup rupture (arrow)**. FDG-PET revealed marked accumulation of FDG at the site of vulnerable components.

# FDG and Glucose metabolism

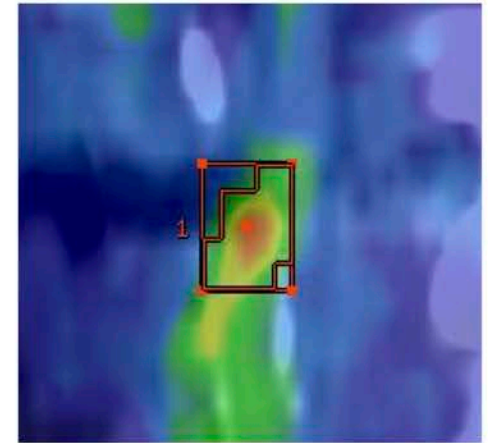


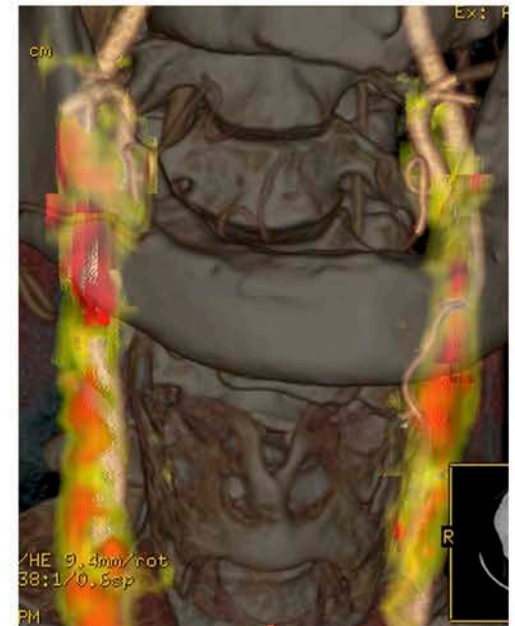
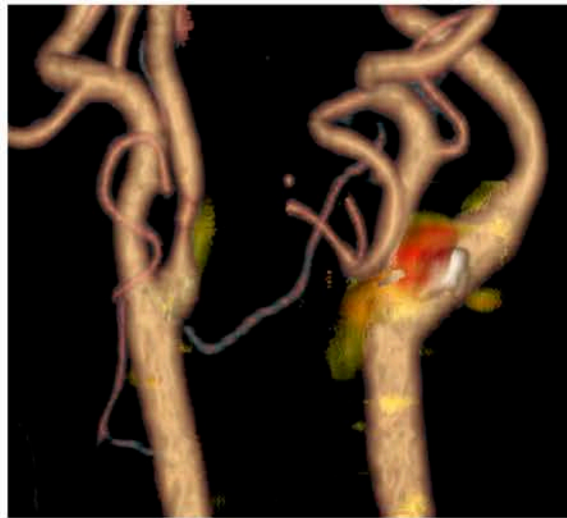
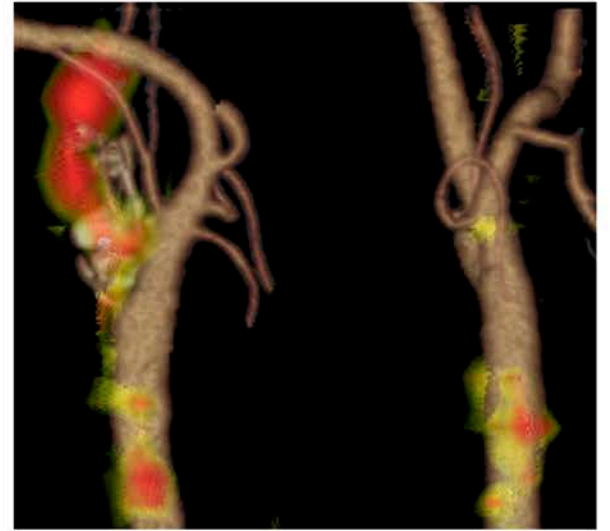
## Standard uptake value (SUV)

- SUV = radioactive concentration of  $^{18}\text{F}$  in the tissue / (dose of  $^{18}\text{F}$ /body weight)

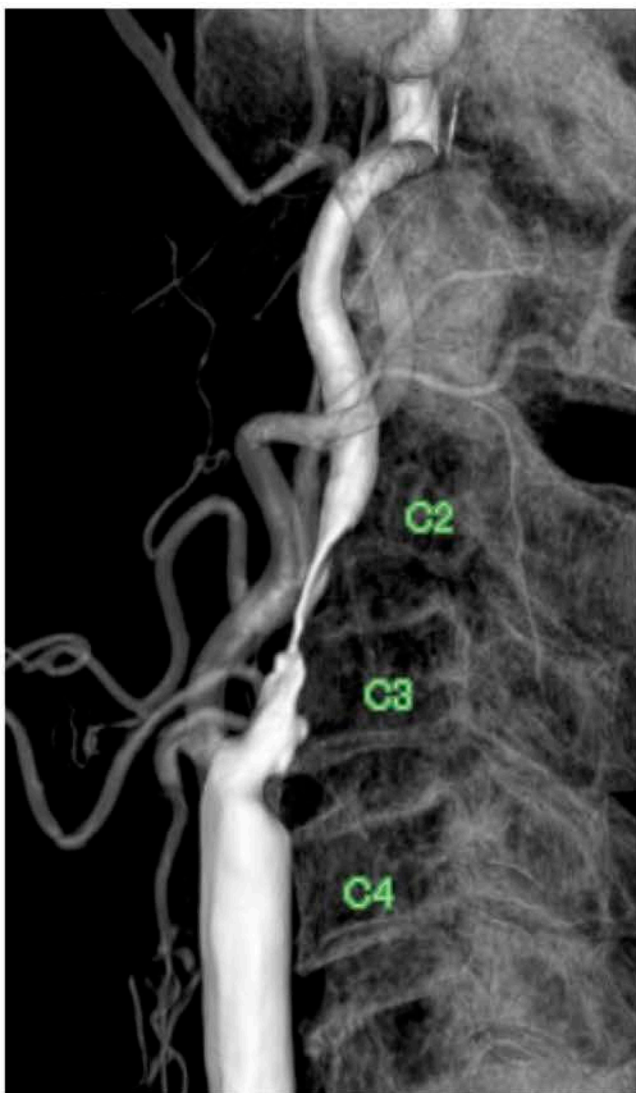
## Target to background ratio (TBR)

- TBR = SUV in plaque / SUV in blood pool

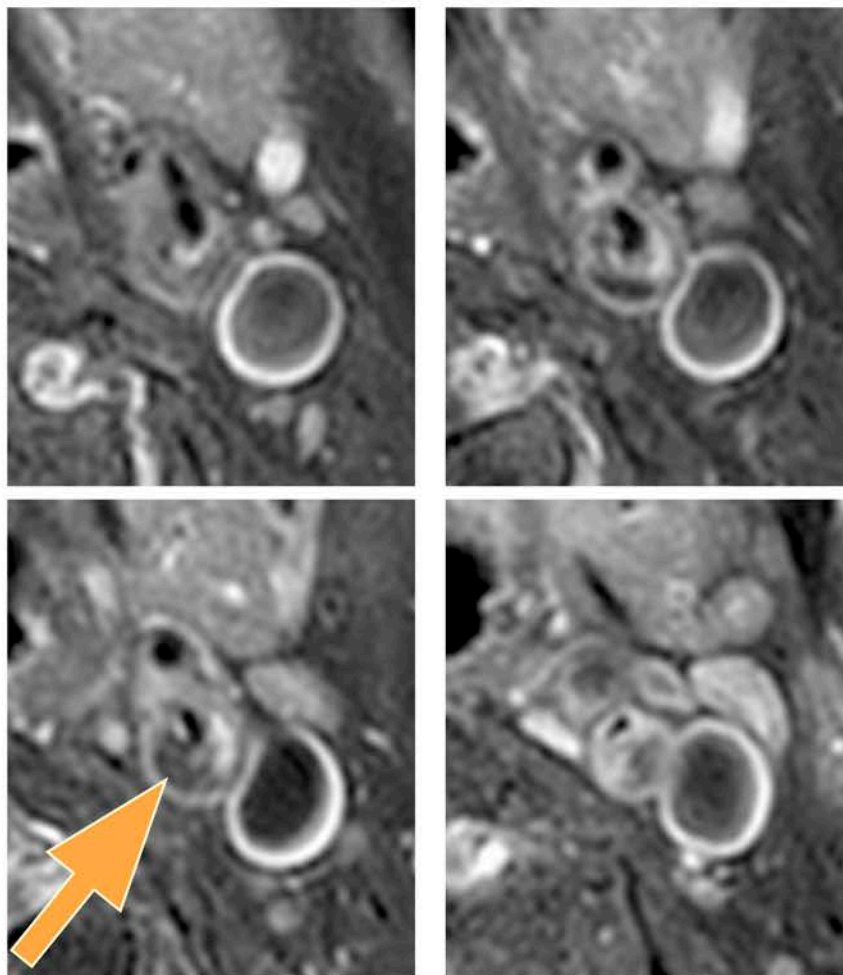




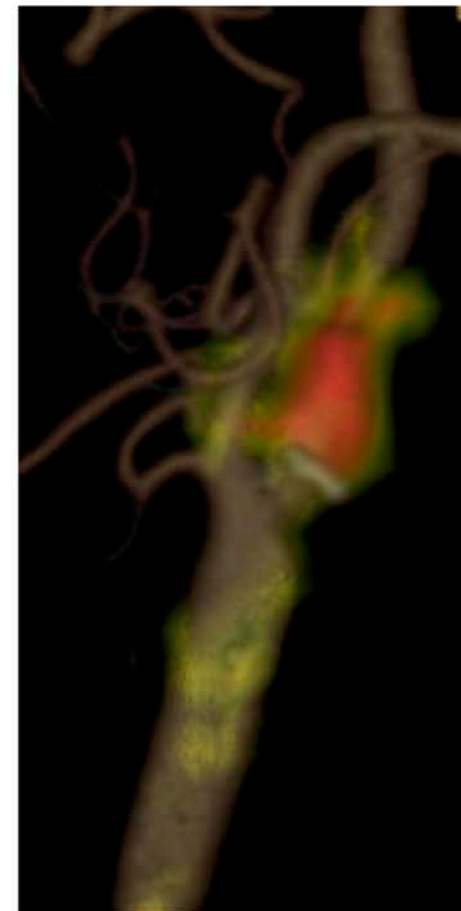
## DSA



## Contrast-enhanced plaque MRI (T1WI)



## FDG-PET



mean SUV 2.6  
max SUV 3.4

Table 主要文献リスト

文献番号	筆頭著者	年	内容	症例数/ 検体数	結果
9	Lederman RJ	2001	rabbitを用いた病理標本との比較	11	New Zealand White rabbitの腸骨動脈に機械的損傷を加えたのち高脂肪食を投与し、FDGが動脈硬化部に集積することを初めて報告。
10	Aziz K	2008	rabbitを用いた病理標本との比較	20	rabbitモデルにて、血栓形成を認めた動脈硬化部位でFDGの高集積を認め、同部にマクロファージの高集積を確認。
11	Rudd JH	2002	CEAの病理標本との比較	8	CEA（内膜剥離術）の切除標本8例のautoradiographyにて、症候性頸動脈プラークは対側の無症候性プラークに比し、FDG集積比で27%高い集積を認めた。
12	Rudd JH	2007	FDG-PETの再現性の検証	11	頸動脈と大動脈の動脈硬化部位にて、験者間と験者内の測定値を比較し、FDG-PETの高い再現性を報告。
13	Tawakol A	2005	CEAの病理標本との比較	17	CEA術前病変部のTBRと摘出プラーク標本上のCD68染色による炎症範囲との関連を調べ、良好な相関を報告。プラークの面積、厚さ、平滑筋細胞染色とは有意な相関なし。
14	Graebe M	2009	CEAの病理標本との比較	10	CEA摘出標本のmRNA発現をreal-time quantitative PCR法で調査し、FDG集積部ではCD68の遺伝子発現と強い相関を報告。Cathepsin K、matrix metalloproteinase 9、interleukin 18との相関は弱かった。
15	Arauz A	2007	CEAの病理標本との比較	13	症候性50%以上の頸動脈狭窄では8割以上にFDG集積を認めた。
16	Tahara N	2007	頸動脈エコーとの比較	100	プラークスコア $\geq 5$ またはIMT $\geq 2\text{mm}$ の比較的軽度のプラークでも約3割にFDG集積を確認し、動脈硬化のない患者に比し有意に多かった。
17	Abdelbaky A	2013	FDG-PET/CTの施行者の長期コホート研究	137	FDG-PET/CTを施行した患者において、胸部大動脈壁における石灰化の進展を1年から5年間経時的に観察し、新たに石灰化沈着を生じた部位では観察開始時のFDG集積が高いことを報告。
19	Graebe M	2010	頸動脈エコーとの比較	33	頸動脈エコー検査にて、低輝度エコーのプラークではFDGの集積にばらつきがあるのに対して、高輝度エコーではバラツキが少なくFDG集積も低いことを指摘。
20	Moustafa RR	2010	経頭蓋ドップラー超音波検査との比較	16	最近の症候性頸動脈狭窄症患者で、頭蓋ドップラー超音波上のmicroembolic signalを認めたプラークでFDG集積が高かったことを報告し、塞栓源となりうる不安定プラークの同定にFDG-PETが有用なことを示唆。
21	Poredos P	2017	血中炎症マーカーとの関係	37	頸動脈狭窄症と総大腿動脈閉塞の患者を対象に、FDGの集積は高感度CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ と相関を認めたと報告。
22	Lei-xing X	2014	プラークMRIとの比較	31	病変部のTBRが、断裂した線維性被膜を有するプラークおよび脂質に富むプラークやプラーク内出血で高いことを報告。
23	Figuerola AL	2012	頸動脈CTAとの比較	34	CT上の不安定プラークを特徴付ける3要素（positive remodeling、内腔の不整、low attenuation）の有無と保有数が、FDGの集積と相関。
24	Rominger A	2009	担癌患者でのコホート研究	932	血管イベント（虚血性脳卒中、心筋梗塞、血行再建術）を有さない担癌患者でのコホート研究。頸動脈を含む全身血管へのFDGの集積は、その後の血管イベントの独立した強力な予測因子となりうることを報告。
25	Paulmier B	2008	担癌患者でのコホート研究	101	担癌患者を対象に検討を行い、FDG高集積群において、時間の経過した心血管イベントおよび最近6ヶ月以内の心血管イベントがともに有意に多かった。
26	Joseph P	2017	dal-PLAQUE trialのサブ解析	42	dal-PLAQUE trial（コレステリルエステル転送蛋白阻害薬dalcetrapibに関するRCT）のサブ解析として、短期間のFDG-PET上の動脈壁炎症所見の変化が、その後の長期の動脈硬化進展を予測できる可能性を報告。
27	Figuerola AL	2013	FDG集積の短期変化と動脈壁形態の長期変化	24	登録時と半年後の頸動脈FDG集積変化を測定し、同時にMRI上の動脈壁肥厚と壁面積の変化を登録時と2年後で検討。FDGの短期変化が長期の動脈壁の変化を予測しうることを示唆。
28	Marnane M	2012	症候性頸動脈狭窄患者での小規模コホート研究	60	発症2週間以内の脳卒中、TIA、網膜塞栓を有し、50%狭窄以上の頸動脈病変を有する連続患者60名を対象。発症時の頸動脈プラークFDG集積とその後の脳卒中再発との関係を調査。mean SUVが再発に関する唯一の予知因子であった。
29	Fernández-Ortiz	2013	前向きコホート研究（PESA study）	1300	全身動脈硬化の進展に関する4000人規模の前向きコホート研究（PESA study）で、サブ解析としてFDG-PETが1300例に予定。on-going。
30	Tahara N	2006	Simvastatinの治療効果判定	43	Simvastatinが胸部大動脈/頸動脈のFDG集積を低下させることを報告。
31	Tawakol A	2013	Atorvastatinの治療効果判定	67	Atorvastatin投与12週間という比較的短期間で容量依存性に上行大動脈/頸動脈のFDG集積を低下させた。
32	Mizoguchi M	2011	Pioglitazoneの治療効果判定	56	糖尿病治療薬Pioglitazoneの4週間投与により、血糖降下作用とは無関係に上行大動脈/頸動脈のFDG集積を低下させた。
33	Hyafil F	2016	ESUSにおける塞栓源の同定	18	塞栓源不明の脳梗塞（ESUS）において、狭窄率は軽微だが炎症の強い頸動脈病変が塞栓源となっている可能性をFDG-PET/MRIを用いて示唆。