

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月14日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19863

研究課題名(和文)CT吸収補正および呼吸同期を併用した半導体SPECTによる心筋血流定量法の開発

研究課題名(英文)Software invention for myocardial perfusion quantification with attenuation correction and motion correction

研究代表者

桐山 智成(Kiriyama, Tomonari)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：80619205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性冠動脈疾患を対象とした負荷心筋血流イメージングにおいては、特に重症例において視覚的評価のみでは捉えられない病態が存在する。従来のSPECTカメラより感度の高い心臓専用半導体ガンマカメラは単位時間・体積あたりの心筋を灌流する血流の絶対値を測定でき、この問題を解決できる可能性がある。しかし、より感度の高いPETに比較すると画質や測定精度に直結する単位時間あたりに得られる放射線カウントが少ないため、解析アルゴリズムに工夫が必要であり、測定精度向上のために適切なプロトコルと補正法の調整・開発を行い、その結果を国内外の学術大会で発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦では心疾患が死因順位の2位となっており、心臓死のなかでも多くを占める虚血性心疾患・冠動脈疾患の評価において心臓核医学検査は有用性が高い検査だが、従来の視覚的評価に基づく画像診断のみでは多枝の狭窄といった重症例で過小評価が生じることが知られている。心筋血流の絶対値を測定する血流定量は問題解決の一助になり得るが、定量性の高いPETは行える施設が限定される。SPECT製剤は国内の薬剤供給が安定しており、心臓専用SPECTカメラもPETより安価なため、SPECTでの血流定量に期待が寄せられている。そこで適切な撮影プロトコルと解析アルゴリズムの策定に、この研究成果が役立つと思われる。

研究成果の概要(英文)：Chronic coronary artery disease is sometimes underestimated by visual assessment with myocardial perfusion imaging, especially in case of severe disease. Dedicated semi-conductor SPECT camera, which has superior sensitivity to the photon counts, is expected to resolve that problem. In compared with PET scanner, however, even semi-conductor camera has less sensitivity and it needs proper analytic algorithm to produce precise measurement of absolute myocardial blood flow value. We sought to examine proper protocol for the blood flow measurement and conducted to develop analytic algorithm with the software. The results of our study were presented at academic meetings in and out of Japan.

研究分野：心臓核医学

キーワード：心筋血流定量法 半導体SPECT 心筋血流イメージング 心筋血流PET 慢性冠動脈疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

負荷心筋血流イメージングの視覚的読影に基づく心筋虚血量は予後と相関が強く¹⁾、再灌流療法の適応決定にも寄与することが示されている²⁾。しかし、心筋血流イメージングの視覚的読影はもっとも集積の高い領域を正常と仮定して行われる相対的評価のため、左冠動脈主幹部病変や重症多枝病変、微小循環障害の進行した症例では偽陰性や過小評価が生じることやカテーテルで得られる fractional flow reserve (FFR) といったほかの心筋虚血の指標との乖離が知られている³⁾。

心筋血流イメージングを用いた心筋血流定量は心筋血流量 (MBF : myocardial blood flow) 負荷時と安静時の血流量の比である myocardial flow reserve (MFR) を算出することであり、これによって SPECT では視覚的読影による重症 3 枝病変の過小評価を低減することが報告されている⁴⁾。SPECT に先行する PET では心筋血流定量が多く試みられ、視覚的読影の結果とは独立したパラメータとして予後予測に有用であることも報告されている⁵⁾。但し、本邦で保険適応となっている¹³N-アンモニア心筋血流 PET はトレーサの半減期が約 10 分と短く、施設内合成が必須であるため、施行できる施設が極めて限られている。

心臓専用半導体 SPECT カメラは従来型のアンガー型ガンマカメラと比較して約 4~5 倍の感度と約 2 倍の空間分解能があり、心筋血流定量への期待がもたれているが、最適な撮像・再構成法、解析アルゴリズム、吸収・減弱補正や体動補正について十分な方法論は確立されていない。SPECT 装置は PET 装置より大幅に安価で、SPECT 血流製剤は薬剤メーカーからの供給経路が十分に確立されており、緊急検査であっても合成キットを用いてどこの施設でも簡単に薬剤合成が可能であることなどから、SPECT でも精度の高い血流定量が行えるようになれば、虚血性心疾患の診断・治療プロセスに大きく貢献できる可能性がある。

SPECT や PET で算出される MBF や MFR を用いた先行研究の多くが左室全体を対象としており、左冠動脈主幹部病変や冠動脈 3 枝病変の検出、予後層別化に役立つことが報告されているものの、視覚的読影の結果に基づく再灌流療法の可否といった治療方針決定への心筋血流定量値の応用については十分に研究されていない。また、これに関係して冠動脈 3 枝の灌流域や 17 セグメントモデルなどに分割した心筋セグメントといった局所の血流定量値の臨床的有用性を検討した研究も少ない。

2. 研究の目的

半導体ガンマカメラを用いた心筋血流における撮影プロトコール、解析方法・アルゴリズム、吸収・減弱補正や体動補正など各種補正法について検討を行い、精度の高い心筋血流定量解析を行うための方法論を確立すること。また、FFR などほかの冠動脈病変に基づく虚血パラメータとの関係を調査し、虚血性心疾患において PET を含めた心筋血流イメージングで得られる心筋血流定量値の意義を明確にするとともに虚血性心疾患のより詳細な病態像を明らかにすることである。

3. 研究の方法

半導体 SPECT カメラを用いた負荷心筋血流イメージングの撮像プロトコールを図 1 に示す。^{99m}Tc-tetrofosmin (以後 Tc-TF) を用いた安静先行の 1 日法での検査であり、安静・負荷時それぞれで心筋血流定量解析を行うためのダイナミック収集をトレーサの投与と同時にを行い、視覚的読影のための通常の撮影をトレーサの投与後約 1 時間に行う。トレーサの投与量は安静時 296MBq、アデノシン負荷時 740MBq

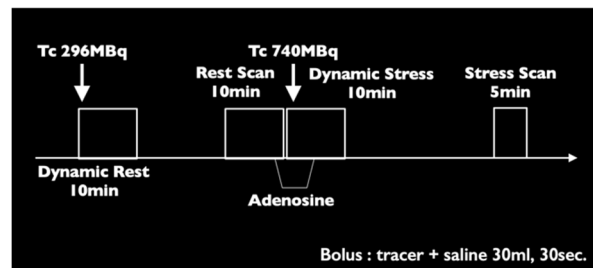


図 1 撮像プロトコール

で、基本的には右正中静脈から後押し of 生理食塩水 30ml とともに自動インジェクターを用いて 1-2ml/秒のスピードで投与した。撮影は GE 社製ガンマカメラ (NM530c) を使用し、すべての撮像はリストモードである。撮影前の位置決めのために少量 (15~20MBq) のトレーサを投与するため、安静時撮像の前に 1~3 分間のサブトラクション用のフレームを撮像した。負荷時のサブトラクション用のフレームとしては直前に撮影している安静時の視覚的読影用のスキャンデータを適当なりフレーム時間で再構成し用いた。

血流定量解析はソフトウェアとして日本メジフィジックス社製の心筋血流解析ソフト、GE 社製ワークステーションに搭載されている 4DM 社製の血流解析ソフト、Ottawa Heart Institute が開発した FlowQuant など複数のソフトウェアを用いて、コンパートメントモデルまたは心筋リテンションモデルで心筋血流予備能 (MFR : myocardial flow reserve) や安静・負荷時それぞれの心筋血流量 (MBF : myocardial blood flow) の計算を行った。解析における細かなパラメータの設定についても検討するため、日本メジフィジックス提供の国内非認証ベータ版ソフトウェアでも解析を行った。

4. 研究成果

(1) PET と比較して単位時間当たりのガンマ線カウントが少ないこと SPECT では解析に十分なカウントを確保しながらも、より正確な time-activity curve (TAC) のグラフプロットを得るため、適切な再構成のリフレーム時間を設定する必要がある。負荷時に比較して投与量が少なく、薬剤による血流上昇も得られていないため、単位時間当たりのガンマ線カウントの少ない安静時の画像を用いて再構成のリフレーム時間を 3 秒、6 秒、10 秒、15 秒に設定した。

コンパートメントモデルを使用した解析では、左室心筋全体ではリフレーム時間によって、安静時の K1 値、負荷時の K1 値および心筋血流予備能 (負荷時 K1/安静時 K1) に大きな変化は見られなかった。一方、リテンションモデルを使用した解析ではリフレーム時間を延長するに従って心内腔カウントのピークが鈍化し、グラフの線下面積が減少するが、心筋部分の線下面積はリフレーム時間によって大きな変化がなかった。そのためリテンションモデルではリフレーム時間が長くなると、負荷時、安静時の心筋集積が上昇する傾向が観察された。集積上昇率 (負荷時集積/安静時集積) を用いた血流予備能値はリフレーム時間が長くなると大きくなる症例と 6 秒または 10 秒でピークとなるものが存在した。

次に左室全体、冠動脈の 3 領域に 3 分割、心筋 17 セグメントモデルの 17 分割した場合のガンマ線カウントのばらつき (SD/mean) を見ると、左室全体ではリフレーム時間によるカウントのバラツキの差は少なかったが、心筋全体 3 領域 17 セグメントと分割を増えるにつれて、また、リフレーム時間が短くなるに従って、カウントのばらつきが多くなっていった。

以上からリフレーム時間は心内腔カウントの TAC の鈍化が少なく、各フレームのカウントのばらつきが少ない 6 秒~10 秒程度にリフレーム時間を設定することが最適であると推定された。

(2) PET では解析ソフトウェアの違いによって血流量値の測定結果の差異が少ないことが報告されているため、半導体 SPECT でも日本メジフィジックス社製ソフトウェアと 4DM とで比較を行った。結果は 34 症例を用いた検討で左室全体の MFR で相関係数 0.188 と相関が低く (図 2) 冠動脈の 3 領域に分割した場合には、LAD、LCX、RCA 領域の順で相関が低くなった。このことから半導体 SPECT を用いた心筋血流量値では、精度向上のために適正な解析アルゴリズムが必要と思われた。

(3) 半導体 SPECT では通常吸収・減弱補正を行わないため、検出器に近い前壁・心尖部から側壁に比較して下壁のカウントが低く、血流量値においても特に MBF の算出では下壁が過小値として算出される可能性があると考えられた。そのため、脳血流 SPECT でしばしば使用される Chang 法に準じて、検出器からの距離に応じて再構成画像に減弱係数を乗ずる方法を試行した。結果として視覚的読影で正常と考えられる 30 症例において冠動脈 3 領域に分割した定量値を用いた場合に、3 領域でのばらつきを吸収・減弱補正は改善しなかった。この検討中に他施設から吸収・減弱補正は血流量値の精度を向上させないという報告もあり⁶⁾、吸収・減弱補正よりも体動補正が精度向上に重要であることが示唆された。

(4) 血流量値解析では十分に心筋にトレーサが集積している撮像後半のフレームを用いて心筋の関心領域 (VOI: volume of interest) を設定し、心筋との位置関係から左室内腔にも VOI を設定して、左室内腔 VOI から入力関数、心筋 VOI から出力関数を定義し、計算を行う。このためダイナミック収集中に心筋の位置ずれが起こると正確に内腔・心筋のカウントを測定できないことが生じる。各症例のダイナミックフレームを観察すると特に負荷時において位置ずれが大きかった。典型的にはアデノシン負荷中の撮影初期に呼吸が深く、心筋全体が相対的に尾側方向に位置しており、アデノシン負荷終了後の撮影後半では呼吸が浅くなり、心筋の位置が頭側に移動することが観察された。この体動補正法として当初は腹部バンドによる呼吸振幅の計測を試行したが、心電図と同一の入力を撮像装置へ行うため、4 秒に 1 回程度である呼吸からの信号では撮像が停止してしまう現象が生じた。そのため、再構成された画像フレームごとに手動的に位置を補正する方法を選択した。現在、日本メジフィジックス提供のベータ版ソフトウェアを用いて心筋 VOI を各フレームで X-Y-Z 三次元方向にスライドさせる方法で行う体動補正法の有効性について検証中である。

(5) PET と異なり Tc の半減期は約 6 時間と長く、負荷像の撮影時には安静時に投与したトレーサが背景カウントとして残留している。また、先行する安静時の撮影でもポジショニングのために少量のトレーサを投与するため、同じくダイナミック収集前から背景カウントが存在する。そのため、正確な解析のために背景カウントをダイナミック収集時に計測されたカウントからサブトラクションする必要がある。そこで適正なサブトラクション用のフレーム時間を検討するため、安静時・負荷時のサブトラクション用フレームを 24 秒、50 秒、180 秒でリフレームした。視覚的にはリフレーム時間が短いほど画像内の均一性が低下し、十分な時間をとってリフレー

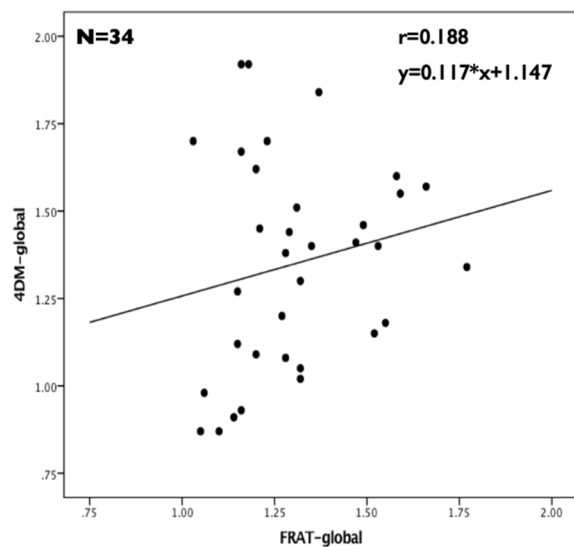


図 2 異なるソフトウェアによる測定値の乖離

ムを行わなければ、血流定量に影響が出る可能性が示唆された。解析の計算への影響については、体動補正法の検討と同様にベータ版のソフトウェアを用いてサブトラクション用フレームのリフレーム時間を変化させて影響を検討中である。

(6) 半導体 SPECT では 10 秒程度の比較的長めのリフレーム時間でもトレーサの投与量の少ない特に安静時で顕著だが、各フレームでノイズが目立ち、心筋の位置が不明瞭なことが発生した。さらに撮像初期から後期まで均等分割のリフレーム時間では心筋 VOI を設定するための輪郭抽出に失敗する症例が少なからず存在した。そのため心筋と背景ノイズとの十分な分離を図るためにリフレーム時間を変化させ、撮像後期では 60~180 秒程度の長いリフレーム時間を用いる検討を行った。結果、心筋の輪郭抽出に失敗する症例が激減したが、まとまった症例数での結果について現在解析中である。

引用文献

Nishimura et al. Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:319-328

Hachamovitch et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 2003;107:2900-2906

Ragosta et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. Am J Cardiol 2007;99:896-902

Shiraishi et al. Prediction of left main or 3-vessel disease using myocardial perfusion reserve on dynamic thallium-201 single-photon emission computed tomography with a semiconductor gamma camera. Circ J 2015;79:623-31

Murthy et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. Circulation 2011;124:2215-2224

Wells et al. Optimization of SPECT measurement of myocardial blood flow with corrections for attenuation, motion, and blood binding compared with PET. J Nucl Med 2017; 58:2013-2019

5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 13 件)

桐山智成 半導体 SPECT を用いた心筋血流定量による虚血評価 第 59 回日本核医学会学術総会 2019 年

桐山智成 半導体 SPECT を用いた心筋血流の定量法 第 29 回日本心臓核医学総会・学術大会 2019 年

Tomonari Kiriyama, Shogo Imai, Koji Kanaya, Satoe Aoyama, Naoto Takahashi, Hitoshi Takano, Shin-ichiro Kumita. Discordance between fractional flow reserve and myocardial ischemia defined by PET-measured parameters in patients with chronic coronary artery disease. European Association of Nuclear Medicine 2018.

Shogo Imai, Tomonari Kiriyama, Koji Kanaya, Satoe Aoyama, Naoto Takahashi, Hitoshi Takano, Shin-ichiro Kumita. Evaluation of microvascular dysfunction in patients with chronic coronary artery disease using 13N-ammonia PET and fractional flow reserve. European Association of Nuclear Medicine 2018.

桐山智成、今井祥吾、金谷浩司、青山里愛、高野仁司、汲田伸一郎 慢性冠動脈疾患症例におけるアンモニア PET にて定義された心筋虚血と冠血流予備量比(FFR)との乖離 第 58 回日本核医学会学術総会 2018 年

今井祥吾、桐山智成、金谷浩司、青山里愛、高野仁司、汲田伸一郎 13N アンモニア心筋血流 PET と FFR を用いた慢性冠動脈疾患における微小循環障害の把握 第 58 回日本核医学会学術総会 2018 年

桐山智成 心動態解析ソフトの現在の問題点と今後の改良の方向性について 第 12 回 CZT-SPECT 研究会 2018 年

桐山智成 心動態解析ソフト進捗について 第 13 回 CZT-SPECT 研究会 2018 年

今井祥吾、桐山智成、汲田伸一郎 13N アンモニア心筋血流 PET と FFR を用いた慢性冠動脈疾患における微小循環障害の把握 Functional Revascularization ENcouraged by optimal Diagnostic Strategy Live (FRIENDS Live) 2018

桐山智成 虚血性心疾患における PET の有用性と心筋血流定量の臨床的価値 日本医工学治療学会第 34 回学術大会 2018 年

桐山智成 半導体カメラによる心筋血流定量のいまとこれから：技術的課題と臨床的価値に

ついて 第43回ニュータウンカンファレンス 2018年

桐山智成 核医学における虚血評価の現状と今後 (SPECT、CZT-SPECT、PET) 第8回 Multi-modality cardiovascular imaging 研究会 2017年

桐山智成 GE社製 Discovery NM530cの臨床的価値と課題について 第27回日本心臓核医学会総会・学術大会 2017年6月17日 東京ステーションカンファレンスセンター

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。