

令和元年5月29日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16467

研究課題名(和文) PET/MRIを用いた心筋血流と心筋低酸素の相互評価による心疾患診断

研究課題名(英文) Diagnosis of myocardial perfusion and hypoxia by using PET/MRI

研究代表者

益田 淳朗 (Masuda, Atsuro)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：50769594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、(1) PET/MRIを用いた心臓疾患の最適な撮像法を確立し、(2)  $^{13}\text{N}$ -ammonia PETと、同時に撮像した心臓MRIの関係を明らかにした。

PET/MRIでは、PETとMRIの異なる2つのモダリティを撮像するため、撮像条件の違いに配慮する必要がある。我々は吸収補正画像の適切な取得方法や、自由呼吸下でのMRI撮像によりPETとMRIの高画質な画像を同時に得る方法を検討した。

上記により、虚血性心疾患の患者に対して、血管拡張薬による薬剤負荷を用いた $^{13}\text{N}$ -ammonia PETによる心筋血流評価と、心臓MRIによる心機能評価を行い、その関係が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、PET/MRIを用いた最適な心臓疾患の評価方法を確立することができた。これまで別の機械で行われていた心臓の評価が、PET/MRIを用いることで1つの機械で評価可能となり、検査時間の短縮が可能と考えられる。

さらに、PET/MRIを用いて心筋血流PETと心臓MRIを同時に評価することで、これまで評価が難しかった負荷前後の心筋血流の変化と、心機能の変化を比較することが可能となり、詳細な心筋疾患の評価を行うことができた。

上記の結果から、本研究はPET/MRIの標準的な撮像法の確立や、虚血性心疾患の詳細な病態評価に資すること

研究成果の概要(英文)：We clarified 2 subjects in this study: (1) We investigated an appropriate protocol of PET/MRI for evaluating cardiac disease. (2) We clarified the relationship between myocardial blood flow (MBF) evaluated by  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET and left ventricular (LV) function evaluated by MRI. Both modalities were evaluated simultaneously by using a hybrid PET/MRI machine.

Deciding the protocol for evaluating cardiac disease by PET/MRI is important because simultaneous acquisition of both modalities is thought to be challenging regarding an attenuation correction and a breath condition during the scan. We investigated the optimal method for generating attenuation correction map and a free-breathing acquisition of MRI during PET scan.

According to above methods, we clarified the relationship between MBF (during vasodilator stress and at rest) by a  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET and LV function by cardiac MRI using PET/MRI.

研究分野：心筋血流

キーワード：PET/MRI 心筋血流 PET MRI

## 1. 研究開始当初の背景

PET/MRI は 2012 年に開発された PET と MRI を複合した機器であり、PET と MRI を同一の機械を用い、同時に評価することが可能である。PET、MRI とともに、心臓疾患の評価には欠かせない重要なモダリティである。PET では、評価する病態に応じて様々な放射性薬剤を使用することが可能である。<sup>13</sup>N-ammonia を用いた心筋血流の定量化や、<sup>18</sup>F-FMISO を用いた組織の低酸素の評価など、使用するトレーサーに応じて心筋組織の病態を多方面から評価可能である。MRI では、シネ画像による心機能の詳細な評価や、T2 強調像を用いた心筋浮腫の評価、ガドリニウム遅延造影剤を用いた心筋線維化の評価など、様々な心筋性状の評価が可能である。PET と MRI は単独ではこれまでも心臓疾患の評価に用いられてきたが、PET/MRI を用いて両者を同時に評価する方法はまだ十分に確立されていない。

PET による心筋血流量の評価は、虚血性心疾患の非侵襲的な診断法として重要である。<sup>13</sup>N-ammonia PET を用いた評価は、優れた心筋血流の定量化と高精細な画像を得ることが可能であり、冠動脈疾患の機能的評価に優れた診断能を有する (Gould KL, et al. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1639-53.)。

PET による心筋低酸素のイメージングは虚血性心疾患の診断に有用な可能性がある。従来の血流評価では運動負荷あるいは薬剤負荷により、負荷をかけた状態で評価を行う必要があったが、低酸素イメージを用いることで負荷をかけずに心筋虚血の評価が可能となる可能性がある。<sup>18</sup>F-FMISO を用いた腫瘍のイメージングでは組織の低酸素状態を正確に評価可能であるが (Toyonaga T, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43:1469-76.)、心筋低酸素イメージングの臨床応用はこれまでは十分に検討されていない。

MRI では正確な心機能評価が可能であり、さらにガドリニウム造影剤の遅延造影により心筋線維化の評価が可能である (Kim RJ, et al. N Engl J Med. 2000;343:1445-53.)。

PET による心筋低酸素と心筋血流の関連、さらに PET/MRI を用いて心臓 MRI を同時に評価することで、心機能や心筋線維化 (心臓 MRI)、心筋血流 (<sup>13</sup>N-ammonia PET)、心筋低酸素 (<sup>18</sup>F-FMISO) の相互の関連を検討することが可能となる。さらに、<sup>18</sup>F-FMISO を用いた新たな虚血性心疾患の評価が可能となると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、PET/MRI を用いて <sup>13</sup>N-ammonia PET、<sup>18</sup>F-FMISO PET、心臓 MRI を撮像し、(1) PET による心筋血流・心筋低酸素の評価と MRI による正確な心機能・心形態との関連を明らかにする、(2) PET による心筋血流・心筋低酸素と MRI による心筋線維化との関連を明らかにする、(3) <sup>18</sup>F-FMISO PET を用いた虚血性心疾患の診断能を検討すること、である。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究への症例のエントリー

虚血性心疾患患者、あるいは虚血性心疾患が疑われ <sup>13</sup>N-ammonia PET および心臓カテーテル検査を施行予定の患者を本研究にエントリーした。本研究への参加は研究計画書・説明書を用いて口頭で説明し、研究対象者本人の承諾書への署名により得た。エントリーした患者に対し、アデノシン三リン酸 (ATP) を用いた薬剤負荷 <sup>13</sup>N-ammonia PET/MRI を施行した。

### (2) PET/MRI を用いた PET と MRI の撮像条件の決定

<sup>13</sup>N-ammonia PET は PET と MRI の複合装置である PET/MRI (Siemens Biograph mMR) により撮像した。

<sup>13</sup>N-ammonia 370 MBq を静注し、20 分間の撮像を行った。ATP を用いた負荷時と安静時の 2 回の撮像を行い、負荷時・安静時の心筋血流量、心筋血流予備能 (coronary flow reserve, CFR) を算出した。算出には専用の解析ソフトウェア (Siemens SyngoMBF) を用いた。また、心電図同期で撮像を行い、PET による心機能の解析も行った。

心臓 MRI は PET の撮像中に同時に行った。自由呼吸下での MRI 撮像を行い、cine 画像、T2 強調像の撮像を行い、自由呼吸下での心臓 MRI の撮像を行い、最適な撮像方法を検討した。撮像した cine 画像は専用の解析ソフトウェア (Siemens Syngo.via) を用いて左室駆出率、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積などを算出した。

### (3) 心筋血流量と MRI の左室機能との比較

PET/MRI で同時に撮像した心筋血流 PET と心臓 MRI により評価した左心機能の関連を検討した。安静時心筋血流量および負荷時心筋血流量、CFR と、負荷時・安静時の左心機能の関連を相互に比較し、負荷による心筋血流の変化と心機能の変化を比較した。

## 4. 研究成果

### PET/MRI の撮像法の検討

PET/MRI を用いて  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET の最適な撮像法を検討した。通常の心臓 MRI では呼吸停止下で撮像を行い、 $^{13}\text{N}$ -ammonia PET では自由呼吸下で撮像を行うため、両者を同時に撮像する  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET/MRI では呼吸条件を統一する必要がある、呼吸条件を揃えることで相互に画質に影響を与えることが予想された。そのため、自由呼吸下で  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET を撮像し、MRI での自由呼吸下での最適なシーケンスを検討した。

心臓 MRI では、呼吸同期を用いた吸収補正用画像の取得、cine 画像のシーケンスの決定を行った。呼吸同期を用いたシーケンスを用いることで、呼吸変動の影響がない吸収補正画像が得られた。Cine 画像では long time averaging 法を用いることで、呼吸の影響の少ない cine 画像を得ることが可能となった。また、その状態で撮像した  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET の画像に問題がないことを十分に確認し、安定した結果を得ることが可能となった。

PET/MRI における最適な撮像シーケンスの決定後に、実際に  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET が適応となる虚血性心疾患患者に対して PET/MRI の撮像を行った。

### 負荷による心筋血流および心機能の変化の検討

PET/MRI による同時撮像により得られた、安静時・負荷時の心筋血流、安静時・負荷時の心機能の関連を検討した。

本研究にエントリーした連続 39 症例において検討を行った (年齢  $60.5 \pm 17.2$  歳、男性 25 名、女性 14 名)。PET においては、安静時よりも負荷時において左室容積が拡張する傾向にあった。左室拡張末期容積は安静時に  $133.4 \pm 52.7$  ml であり、負荷時に  $146.9 \pm 57.6$  ml へと増加した ( $p < 0.01$ )。左室収縮末期容積は安静時に  $72.6 \pm 53.6$  ml であり、負荷時に  $83.0 \pm 55.7$  ml へと増加した ( $p < 0.01$ )。左室駆出率も負荷時に低下する傾向であった (安静時  $51.6 \pm 19.2\%$  vs. 負荷時  $49.0 \pm 17.4\%$ ,  $p = 0.02$ )。しかし、MRI による心機能の評価では、負荷前後で左室容積の変化は認めなかった。左室拡張末期容積は安静時に  $152.7 \pm 49.5$  ml であり、負荷時に  $148.2 \pm 49.3$  ml であった ( $p = 0.18$ )。左室収縮末期容積は安静時に  $76.3 \pm 47.7$  ml であり、負荷時に  $74.3 \pm 47.5$  ml であった ( $p = 0.08$ )。左室駆出率も負荷前後で変化は認めなかった (安静時  $53.8 \pm 15.5\%$  vs. 負荷時  $55.1 \pm 15.5\%$ ,  $p = 0.12$ )。さらに、負荷時の MBF や CFR で層別し MRI による心機能の変化を解析したが、より重度の虚血性心疾患患者と思われる負荷時 MBF 低下群、CFR 低下群でも心機能の変化は認めなかった。これらの結果を国内や海外の学会で報告した。

上記の結果から、薬剤負荷前後では、心臓 MRI による評価において、心機能は変化せず、冠動脈の重症度とも関連は認めなかった。また、 $^{13}\text{N}$ -ammonia PET による心機能評価と MRI による心機能評価の結果に乖離が得られた。この結果が得られた理由としては、(1) 心機能の測定方法の相違、(2) 負荷の方法が関係していると考えられた。

PET においては、心筋に集積したトレーサーを評価する。心電図同期で心筋に集積したトレーサーを撮像することで心機能評価を行う。一方で、MRI では心臓の構造そのものを撮像して心機能評価を行う。したがって、理論上も構造そのものを評価する MRI がより正確な心機能評価が可能であると考えられた。PET による心機能が負荷時に低下していた原因としては、負荷時の心筋血流に変化があり、トレーサーの集積が変化していた可能性が考えられた。また、少ない症例数のためランダムエラーの可能性も否定はできなかった。さらに詳細に評価するためには、より多い症例数で検討を行う必要がある。

本検討では血管拡張薬である ATP により負荷を行った。ATP 投与により冠動脈の最大充血が得られる。最大充血が得られた負荷時と、安静時の血流を評価することで心筋虚血を評価することが可能となる。しかし、運動負荷や強心薬であるドブタミンと違い、心筋仕事量が増加しないため実際に心筋虚血が起こっていない可能性がある。そのため、本検討でも MRI での心機能の変化を捉えることができなかった可能性がある。ドブタミン負荷や運動負荷へ変更し再検討を行うことで、異なる結果が得られる可能性がある。

本研究では、PET/MRI における PET と MRI の同時撮像方法の確立、 $^{13}\text{N}$ -ammonia PET による心筋血流と、同時に測定した MRI による心機能変化の関連を比較することができた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

1. Technical aspects of cardiac PET/MRI. Atsuro Masuda, Ayaka Nemoto, Yasuchika Takeishi, et al. J Nucl Cardiol. 2018;25:1023-1028. doi: 10.1007/s12350-018-1237-4. (査読あり)

[学会発表](計 3 件)

1. Atsuro Masuda, et al. The change of left ventricular function during vasodilator stress evaluated by  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET/MRI. 第 82 回日本循環器学会学術集会. 大阪. 2018 年.

2. 喜古 崇豊, 益田 淳朗, 他.  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET/MRI による血管拡張薬投与時の左心室機能の変化. 第 28 回 日本心臓核医学会総会・学術大会. 東京. 2018 年.

3. Takatoyo Kiko, Atsuro Masuda, et al. The change in left ventricular systolic function during vasodilator stress evaluated by  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET/MRI. AHA 2018. Chicago, USA.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 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: 竹石 恭知

ローマ字氏名: Yasuchika Takeishi

研究協力者氏名: 喜古 崇豊

ローマ字氏名: Takatoyo Kiko

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。