

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25750170

研究課題名(和文) 心筋血流量の高精度測定を実現するマルチスケール薬物動態モデルの開発

研究課題名(英文) Accurate and less invasive estimation of input function for myocardial blood flow

研究代表者

越野 一博 (Koshino, Kazuhiro)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：90393206

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：核医学イメージングによる心筋血流量測定のため、低侵襲的入力関数推定の精度向上を研究目的とした。塩化タリウムと単一光子断層撮影法における頻回採血により測定した健常者11例の個別入力関数から、一点校正標準入力関数法の最適な条件を決定した。個別入力関数を基準とする、標準入力関数それ自体の誤差は、 $3.9 \pm 2.9\%$ であった。心筋血流量における誤差は $0.7 \pm 7.8\%$ であった。低侵襲を実現しつつ心筋血流量定量の可能性と、その誤差を確認したことは意義があると考えられる。下行大動脈領域からの入力関数推定法の検討から、 $-9.0 \pm 8.1\%$ の過小推定が確認され、さらなる精度向上が必要であることがわかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to improve accuracy of less invasive estimation of input function for myocardial blood flow. Optimal condition for population based input function and one point arterial blood sampling was determined using individual input functions measured on 201TlCl and single photon emission computed tomography. For the population based input function, the minimum bias and a variation of percent difference of 3.9 ± 2.9 were obtained. Errors in regional myocardial blood flow using the technique were $0.7 \pm 7.8\%$. Global myocardial blood flow showed significant correlations with rate-pressure products, $R^2 = 0.303$; $p < 0.05$. It was considered that the proposed technique provided hemodynamically reasonable values. Estimation of input functions using radioactivity concentration of arterial blood in descending aortas with corrections for signal mixture and partial volume effects showed underestimation of $-9.0 \pm 8.1\%$. Further improvement was needed for the approach.

研究分野：医用画像工学

キーワード：動態解析 心筋血流量

1. 研究開始当初の背景

核医学イメージングを用いた心筋血流量の測定には、心筋組織に対する入力信号（入力関数）、それに対する応答信号、投与した放射性薬剤の動態を記述する数理モデルが必要である。

入力関数を高精度で測定する方法として、持続採血や頻回採血による血液中放射能濃度測定がある。しかし、これらの方法は、被検者への侵襲性が高く、検査手技が煩雑になる。低侵襲かつ簡便な代替手段として、標準入力関数法がある。これは、頻回採血によって得た血漿中の放射能濃度から、入力関数を求める。複数の被検者の入力関数から1つの標準入力関数を定める。別の被検者を対象とした検査では、1点採血を行い、その放射能濃度によって標準入力関数を校正し、心筋血流量を測定する、という方法である。しかし、標準入力関数法は近似法のため、個人の入力関数を精度良く再現できない場合がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、核医学イメージングを用いた心筋血流量測定における、入力関数の推定精度を低侵襲的な条件下で向上させることである。

3. 研究の方法

(1) 放射性薬剤の血液中での薬物動態

塩化タリウムは、単一光子断層撮影による心疾患診断に使用される放射性薬剤の1つである。この薬剤は代謝を受けないため、薬物動態モデルが単純化でき、動態の本質的な考察に適していると思われる。心筋へ集積する塩化タリウムは、血漿中のものに由来する。全血と血漿中の塩化タリウム濃度比は時々刻々変化することが予備検討において観察されている（図1）。つまり、血液中の血漿とそれ以外の分画の間での塩化タリウムの移行が予想される。

血漿中とそれ以外の分画（血漿外分画）の間での塩化タリウム濃度の時間変化が薬物動態モデルにより記述が可能かを検討した。ヒトを対象にして得られた全血および血漿中放射能濃度データ（例数11）を使用した。塩化タリウムに関して、血漿中から血漿外分画への取り込みおよび血漿外分画から血漿中へのもどりを、動態として表現するため、血漿以外に1つまたは2つの分画を仮定する動態モデル1と動態モデル2を検討した。動態モデル1では2つのパラメータ、動態モデル2では4つのパラメータを仮定した。全血放射能濃度から、血漿外分画に取り込まれた塩化タリウムの放射能濃度を計算する際、全血及び血漿密度は被験者に寄らず一定である、全血の単位体積に占める血漿の割合はヘマトクリット値から決まる、と仮定した。

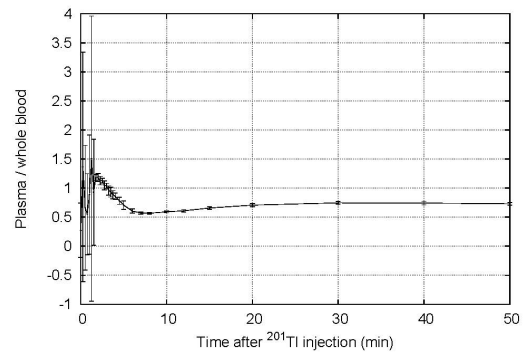


図1：全血放射能濃度に対する血漿放射能濃度比。横軸：測定時刻。縦軸：放射能濃度比。

(2) 入力関数の個人間ばらつきの時間依存性

塩化タリウムと単一光子断層撮影を用いた心筋血流量測定において、入力関数の個人間の差異が塩化タリウム投与直後からどのように変化するかを検討した。(1)と同じ各検査において、頻回採血によって得られた入力関数を対象とした。評価は、各個人の入力関数を平均化し、平均入力関数を作成、ある測定時刻における血中放射能濃度により、平均入力関数をスケールング、スケールングされた平均入力関数と各個人の入力関数の差の絶対値を計算、その絶対値を各個人の入力関数の時間積分値で規格化（この規格化は、塩化タリウムの投与放射エネルギーが一定であるのに対して、各個人の体重は異なるため、全身の血液量も異なることが予想される。血液量の違いによる影響を打ち消すために行った）スケールングに使用する血中放射能濃度の測定時刻を変えて、ステップからを繰り返す、という手順にて行った。

(3) 標準入力関数法によって生じる心筋血流量の誤差評価

方法(2)において、個別入力関数のばらつきの時間依存性が最小になる条件を決定後、それによって求まる標準入力関数と、個別入力関数を用いて、安静時の心筋血流量を推定した。

標準入力関数を用いた場合に心筋血流量に生じる誤差を評価した。用いる標準入力関数は、計算に使用するデータに心筋血流量推定対象者の個別入力関数は含めず、残りの個別入力関数を用いた。

(4) 下行大動脈からの入力関数推定

画像から入力関数を推定する方法としては、左室内腔の血中放射能濃度を利用する方法がある。しかし、単一光子断層撮影による心筋血流量検査に関しては、投与する放射性薬剤の性質上、心筋へ集積した放射能濃度に対する、左室内腔血中放射能濃度が極端に低い（10分の1から100分の1）。そこで、下行大動脈血中放射能濃度をもとにした入力関数の推定を検討した。塩化タリウムと同様に、

代謝産物の影響を受けない酸素の放射性同位体 0-15 を標識した水 (0-15 標識水) および一酸化炭素 (0-15 標識一酸化炭素) を投与した場合の陽電子断層撮影によって得られた画像を対象とした。これらの画像を採用した理由は、左室内腔からの入力関数推定方法が確立されていること、0-15 標識一酸化炭素画像は血液分布が画像化されるため、下行大動脈領域の特定が容易であること、である。画像から得られる下行大動脈血中放射能濃度には、求める入力関数に加えて周辺組織 (肺野) 信号が混合している。装置の空間分解能による放射能濃度の過小評価と、周辺組織信号の混合を考慮するモデルに基づいて、入力関数を推定した。その精度を評価する指標として、左室内腔から求めた入力関数の時間積分値を基準とする、下行大動脈領域から求めた入力関数の時間積分値の相対誤差を採用した。

4. 研究成果

(1) 放射性薬剤の血液中での薬物動態推定したモデルパラメータのオーダーが、他のデータよりも 10 倍以上大きい結果 (2 例) については、外れ値として除外した。血漿外分画の塩化タリウム濃度の時間変化について、動態モデル 2 からの推定値が、動態モデル 1 による推定値よりも測定値をよく再現していた。モデル 2 において、動態を特徴付けるパラメータの一つは、平均赤血球ヘモグロビン濃度と有意な相関を示した。モデル 2 におけるパラメータの中で、血漿外分画での塩化タリウムの保持と、血漿外分画からのリリースを表すパラメータは、個人間でのばらつきが小さかった。先行研究において、塩化タリウムが赤血球に取り込まれ、その取り込みの一部は、細胞膜の Na,K-ATPase を介していることが示唆されている。さらに詳細な検討が必要であるが、それらを反映している可能性が考えられる。

(2) 入力関数の個人間ばらつきの時間依存性

表 1 に、個別入力関数と平均入力関数との差についての平均と標準偏差を示した。スケールアップ操作は、ある測定時刻における平均入力関数に対する個別入力関数の放射能濃度比によって、個別入力関数の大きさを全測定時刻に渡って定数倍する操作である。バイアスとばらつきがともに大きい結果を与える測定時刻は、その測定時刻における放射能濃度の比 (個別入力関数/平均入力関数) が、その他の時刻では異なること、したがって個人間での入力関数の形が、使用した比 (個別入力関数/平均入力関数) の測定時刻において大きく異なることを示唆する。最小のバイアスとばらつきが得られたのは、測定時刻 20 分の放射能濃度の比 (個別入力関数/平均入力関数) を用いた場合であり、 $3.9 \pm 2.9\%$ であった。単一光子断層撮影と

塩化タリウムおよび標準入力関数を用いる心筋血流量検査に対して、これらの結果は有効に活用できると思われる。表 1 から測定時刻 3 分にてバイアスと標準偏差が減少後、再び増加に転じる現象が観測された。

表 1

スケールアップに用いた血中放射能濃度の測定時刻(分)	平均入力関数との差(%)	
	差の絶対値の平均(バイアス)	標準偏差
2.25	16.6	17.6
2.5	11.5	12.1
2.75	6.7	4.3
3	6.4	6.2
3.25	9.8	8.7
3.5	12.6	9.1
3.75	13.3	11.3
4	12.8	11.4
4.5	12.8	12.9
5	12.4	13.5
6	8.2	10.6
7	8.8	8.2
8	7.3	7.8
10	7.0	6.2
12	6.1	6.1
15	4.9	4.6
20	3.9	2.9
30	4.3	3.4
40	4.5	3.9
50	4.8	3.1

(3) 標準入力関数法による心筋血流量の誤差評価

個別入力関数に対して、標準入力関数を用いた場合の心筋血流量測定誤差は、 $0.69 \pm 7.80\%$ であった。標準入力関数の計算においては、(2)において最小のバイアスとばらつきを与える測定時刻 20 分での放射能濃度をスケールアップに用いた。

バイアスは認められなかったが、誤差は -12.8 から 14.3 %の範囲に分布した。標準入力関数の誤差伝播により、心筋血流量推定の誤差が増大した。本研究にて評価使用可能だったデータは安静状態で得られたものである。心疾患診断の指標としては、薬剤や運動負荷をかけた状態での心筋血流量を、安静時の心筋血流量で除した心筋血流予備能がある。本研究の結果から、標準入力関数法に基づく心筋血流量の推定では、過小・過大推定の両方が起きることが定量的に示された。安静時心筋血流量において過小推定、負荷時心筋血流量において過大推定がされた場合、心筋血流予備能は過大評価され、心疾患に対する偽陰性判定がなされる可能性がある。したがって、入力関数の推定精度向上は、解決すべき重要な問題と考えられる。

(4) 下行大動脈からの入力関数推定

左室内腔から求めた入力関数に対して、下行大動脈領域から求めた入力関数は、時間積分比において $-9.0 \pm 8.1\%$ の過小推定であった(最大値 11.2%, 最小値-25.8%)。

左室内腔から求めた入力関数と下行大動脈領域から求めた入力関数の対比の一例を図2に示した。下行大動脈領域から求めた入力関数を時間積分値の比によってスケールした対比(図2下)から、後半部分での両者の値は良く一致していることがわかる。一方、前半部分では、スケールした下行大動脈領域から求めた入力関数の値が、左室内腔から求めた入力関数の値を超えていることがわかる。時相によって、2つの入力関数の値の比が異なることを意味している。この原因として、脈動や呼吸動による画像のぼけ、視野内では、空間分解能が一樣であると仮定したこと、後半時相では、血中と周囲組織との間の放射能濃度差が小さくなるために、推定アルゴリズムに依存する誤差の増大が考えられる。これらの原因については、入力関数推定時に得られる血管径と、高空間分解能CTやMRIにより計測される血管径を比較し、実効空間分解能を正確に見積もる方法や、推定アルゴリズムに対する制約条件の追加の有効性を検討したい。

現在の画像診断装置では、心臓を含む胸部と腹部を同時に一視野で撮像することはできないため、入力関数を左室内腔から得ることができない。腹部臓器の組織血流量を定量する際の入力関数のために、腹部大動脈領域からの推定が考えられる。腹部臓器の組織血流量を対象とする先行研究では、腹部大動脈血中放射能濃度をそのまま入力関数として使用している例がある。しかしながら、腹部大動脈においては、呼吸や臓器の蠕動による動脈血中放射能濃度と組織放射能濃度の混合が容易に予想されるため、腹部大動脈血中放射能濃度を入力関数として使用することは、組織血流量定量の誤差要因になると考えられる。本手法の精度向上を実現することで、腹部臓器の組織血流量定量精度向上への応用も期待できる。

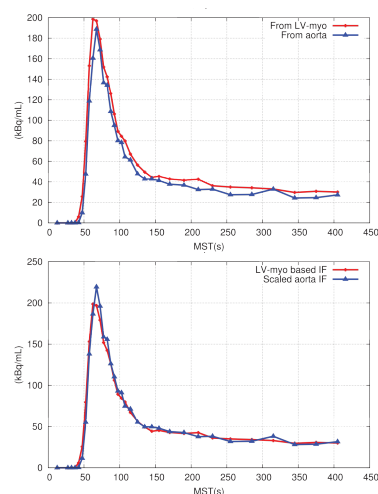


図2:(上)左室内腔から求めた入力関数(基準、赤線)と下行大動脈領域から求めた入力関数(青線)の対比。(下)下行大動脈領域から求めた入力関数を時間積分値の比によってスケールした対比。線色との対応は(上)と同じ。横軸:測定時刻(秒),縦軸:放射能濃度。

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Quantification of myocardial blood flow using ^{201}Tl SPECT and population-based input function. Kazuhiro Koshino, Kazuhito Fukushima, Masaji Fukumoto, Yuki Hori, Tetsuaki Moriguchi, Tsutomu Zeniya, Yoshihiro Nishimura, Keisuke Kiso, Hidehiro Iida. Ann Nucl Med. 査読有、2014 Nov;28(9):917-25. doi: 10.1007/s12149-014-0888-8. Epub 2014 Jul 22.

心筋血流量定量のための基礎講座, 飯田秀博, 越野一博, 心臓核医学, 査読無, Vol.18, No.1, pp.18-20, 2016年2月

虚血性心疾患で使用するモダリティ RI -PET・SPECT-, 飯田秀博, 越野一博 CIRCULATION Up-to-Date, 査読無, vol.8 増刊, 2013年3月

[学会発表](計 4 件)

越野一博, 山崎真, 山本明秀, 井口智史, 松室圭司, 松永桂典, 寺川裕介, 細田洋司, 森田奈緒美, 木曾啓祐, 飯田秀博. 3D PET/CT および ^{15}O 標識水を用いた腹部臓器組織血流量の定量. 第55回日本核医学会学術総会. 2015年11月5日~7日. 東京, 日本

PETを用いた慢性心筋梗塞モデルミニブタの左室心機能評価. 越野一博, 福田肇, 橋川美子, 楫昌司, 河嶋秀和, 細田洋司, 横山郁夫, 飯田秀博. 第25回日本心臓核医学会総会・学術大会. 2015年6月26日から6月27

日，東京，日本

201Tl SPECT 検査による心筋血流量定量に対する周辺臓器からの spillover の影響。越野一博，福島和人，福本真司，堀祐樹，木曾啓祐，西村圭弘，銭谷勉，飯田秀博。第 53 回日本核医学会学術総会，2013 年 11 月，福岡，日本

201Tl SPECT 検査による心筋血流量定量に対する肝臓からの spillover の影響。越野一博，福島和人，福本真司，堀祐樹，木曾啓祐，西村圭弘，銭谷勉，飯田秀博。第 23 回日本心臓核医学会総会・学術大会，2013 年 6 月，東京，日本

6. 研究組織

(1) 研究代表者

越野 一博 (KOSHINO Kazuhiro)
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長
研究者番号：90393206