

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461859

研究課題名(和文) 心臓専用半導体SPECT装置を用いた心筋血流量及び冠血管予備能の定量化と臨床応用

研究課題名(英文) Quantification and validation of myocardial blood flow and flow reserve using a semiconductor gamma camera;

研究代表者

白石 慎哉 (Shiraishi, Shinya)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教

研究者番号：50433008

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：心筋血流量や心筋血流予備能の絶対値定量することは冠動脈疾患の心事故や予後予測に有用と思われる。半導体検出器が搭載されたSPECT装置を用いて、201TIを用いてダイナミックSPECTを安静時と、薬剤負荷の状態のそれぞれで撮像し、コンパートメントモデル解析を行い、安静時、薬剤負荷時の心筋血流量とその比である心筋血流予備能を算出するソフトウェアを開発した。また、算出された心筋血流量や予備能とこれまで報告されてきた臨床危険因子との間に相関がえられた。SPECT検査でも心筋血流量の定量が可能となることが証明された。今後、心筋血流量の定量がより多くの施設で可能になることが予想される。

研究成果の概要(英文)：Absolute myocardial blood flow (MBF) and myocardial perfusion reserve (MPR) measurements yields incremental diagnostic and prognostic information on relative perfusion alone. We compared various clinical risk factors in patients with coronary artery disease (CAD) to validate the MBF or MPR by 201TI cardiac dynamic SPECT using a cadmium zinc telluride (CZT) camera. The quantification of the MBF and MPR on dynamic SPECT obtained with the aid of a CZT camera is clinically feasible. We could prove clinical risk factors for rest MBF, stress MBF, and MPR.

研究分野：核医学

キーワード：心筋血流定量 心筋血流予備能 TI-201 半導体検出器 SPECT

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) 虚血性心疾患の予後予測や治療方針決定における問題点

虚血性心疾患、特に慢性期症例において、主要心事故 (MACE: major adverse cardiac event) の予測することと血行再建術の適応を決定することは、その後の治療方針決定に大変重要である。現在、これを判定する検査として、非侵襲的な方法として負荷心電図検査、負荷心エコー、coronary CT angiography (CCTA)、perfusion MRI、心筋血流 SPECT、心筋血流 PET、侵襲的検査として冠動脈造影 (coronary angiography : CAG) や冠血流予備量比 (Fractional Flow Reserve : FFR) 等が挙がる。このうち、病変の検出という点では CCTA や CAG が優れているが、心事故の予測や血行再建術の適応決定には心筋血流 SPECT や心筋血流 PET、FFR 等が多くのエビデンスが報告されている。心筋血流 SPECT は現状では定性的な評価しかできないため、冠動脈 3 枝病変や微小循環不全が見られる糖尿病、慢性腎疾患、膠原病等の血管炎、加齢等で引き起こされるびまん性の微小循環不全による血流低下やびまん性の心筋血流予備能低下状態を把握することが困難である。FFR は血行再建術適応の有用な指標であるが、同じ FFR 値であっても、その血管の環流域の大きさが一定ではないため、冠血管予備能低下の範囲を反映することは困難であり、また、hMBF も測定することはできない。これに対して心筋血流 PET は MFR や hMFH を算出できるので、予後予測や血行再建術の適応決定には最も適していると思われるが、問題もある。心筋血流検査で ^{82}Rb 、 ^{13}N アンモニア、 ^{15}O 水の 3 種類の放射性薬剤が主に使用されているが、 ^{15}O 水による PET 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。また、 ^{13}N アンモニアはサイクロトロンを有する限られた施設でしか施行することができない。 ^{82}Rb 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が、本邦では ^{13}N アンモニアと同様に汎用的ではない。

(2) ^{201}Tl -心筋血流 SPECT による心筋血流量定量化の可能性

これまで、従来の SPECT 装置では画質が担保できないことから dynamic study が困難であり、その kinetic analysis が困難であった。最近、市販された心臓用半導体 SPECT 装置は高感度、高分解能のため、PET 検査と同様に dynamic study による kinetic analysis が可能となった。本邦での保険収載の放射性医薬品は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤と ^{201}Tl 製剤とがある。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤は、トレーサーの心筋細胞への Extraction Fraction が低いと、仮に心筋血流量が 4 倍となった場合でも、実際は 1.5 倍程度しか心筋集積が増加しない。よって、定量化に成功したとしても、鋭敏な指標とならないかもしれない。 ^{201}Tl -Cl は MBF に対しての Extraction Fraction が ^{82}Rb よりも良好で、心筋血流量を定量するには大変適した製剤といえる⁶⁾。

また、半導体 SPECT は高解像度だけでなく、高感度による短時間収集のため、より少ない薬剤投与量でも、従来より優れた画質を得られるという特徴がある。実際、従来の ^{201}Tl 製剤の投与量の半分でも従来よりも、高画質の画像が得られる。よって、半量投与で動態解析と従来の定性解析を同時に施行可能である。そこで、まず、半量投与により、負荷時の解析を行い、残りの半量で安静時の解析を行う。これにより、被曝量を増やさず、従来よりも短い時間で、定量解析と従来の定性解析を行うことができるため、被験者への不利益はない。

我々の施設では、1日に平均 4-5 件の負荷心筋血流シンチが行われ、そのうち 2 件平均で薬剤負荷シンチが施行されている。また、心臓専用の半導体 SPECT 装置が導入された。このような背景から、当施設で、本研究課題である hMBF や MFR の定量解析の実現と臨床応用を行うことの着想に至った。

2. 研究の目的

近年、冠動脈疾患において、hyperemic myocardial blood flow (hMBF) や myocardial flow reserve (MFR) は心事故や予後の予測について、重要な予測因子であることが知られている (1-5)。心臓用半導体 SPECT 装置を用いて、PET 検査でしかできなかった dynamic study を施行し、心筋血流量の定量化が実現可能となってきたがまだ、その検証は少ない。本研究の目的は、心臓用半導体 SPECT 装置により、 ^{201}Tl -Cl 心筋血流製剤を用いて、臨床レベルで可能な心筋血流量の定量化の方法を開発、検証する。また、冠動脈疾

患の心事故や予後予測について、半導体 SPECT で得られた hMBF や MFR の有用性を明らかにし、臨床的なリスク因子との関連性や血行再建術の治療効果判定、薬物治療の効果判定等についても応用していく。

3. 研究の方法

心臓ファントムを用いた半導体 SPECT 装置の定量性の評価

画像定量性の基礎的有用性を検討するために、心臓ファントムを用い、 $^{201}\text{Tl-Cl}$ 水溶液をファントム内の心に注入し、半導体検出器 Discovery NM530c (GE 社製) で撮像する。溶液の $^{201}\text{Tl-Cl}$ の濃度を変化させながら、繰り返し撮像を行う。この際、撮像条件や再構成パラメータを可変させながら画像を作成する。各撮像条件や再構成パラメータごとに作成された SPECT 像を解析用コンピュータに取り込み、画像の均一性、コントラスト、定量性の評価を行い定量性の担保される撮像条件や再構成パラメータを決定していく。

定量性に関しては、各ファントムの放射性濃度を well 型シンチレーションカウンタで実測し、SPECT 値とカウンターによるカウントで求めたクロスキャリブレーション値を用いて補正あり SPECT 像の pixel count より推定した結果の値と比較検討する。

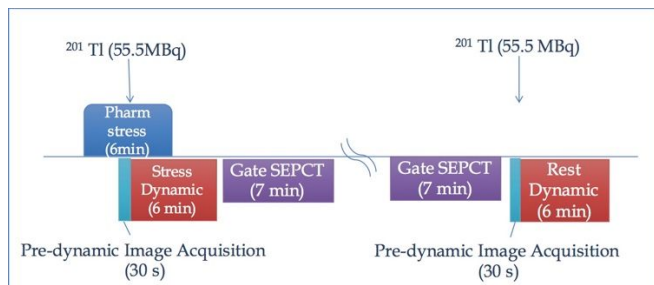
心筋血流量及び心筋血流予備能の算出

対象

虚血性心疾患が疑われ心筋血流シンチグラフィを施行される患者。

除外基準：以下の項目に合致する患者は対象から除外する。心筋梗塞の既往(3 年以内)、ACS 発症 2 ヶ月以内、PCI または CABG 実施後 2 ヶ月以内、外科治療を要する弁膜症、HCM または DCM、異型狭心症(VSA)、20 歳未満の患者。

^{201}Tl を用いた薬物負荷心筋血流 SPECT(QGS による心電図同期心筋 SPECT)検査プロトコール



アデノシンによる薬剤負荷 (6 分間) 施行。アデノシン投与開始 3 分後に通常の半量 (55.5 MBq) の

^{201}Tl 投与。投与直後から、dynamic SPECT scan を 5 分間施行。その後、5 分間で通常 SPECT 撮像施行。安静時撮像：アデノシン投与後 3 時間後にまず、pre-scan SPECT (通常の安静時 SPECT 像となる) を 5 分間撮像。その後、半量 (55.5 MBq) の ^{201}Tl 投与。投与直後から、dynamic SPECT scan を 5 分間施行。その後、5 分間で再静注後 SPECT 撮像施行。
定量解析

再静注後 SPECT 像から、pre-scan SPECT 像を差し引いて、差分画像が作成される。これが、安静時の真の血流分布画像となる。減衰時間、薬剤の実際の投与量、負荷後の SPECT 像のカウント値、差分画像 (安静時 SPECT 像) のカウント値から、薬剤負荷時、安静時の集積率と血流の増加率 (MFR) を算出する。2 コンパートメントモデル解析法、パトラックプロット法、first pass extraction 法による解析：薬剤負荷時、安静時のそれぞれの Dynamic SPECT 像にて、左室内腔と左室心筋に関心領域を設定し、それぞれの Time activity curve : TAC を作成する。TAC より、2 コンパートメントモデル解析法、パトラックプロット法、first pass extraction 法のそれぞれの方法で、薬剤負荷時と安静時の MBF 及び、MFR を算出する。薬剤負荷時の MBF が最大充血時の心筋血流 hMBF となる。

半導体 SPECT 定量解析と臨床的指標との関係についての検討

以下の臨床的な虚血性心疾患のリスク指標について、半導体 SPECT 定量解析から得られた hMBF や MFR との相関を検証し、どの臨床指標が心筋血流や予備能に影響があるかを明らかにする。

臨床的指標：年齢、性別、BMI、高血圧の既往、2 型糖尿病罹患の既往、慢性腎疾患の既往、高脂血症の既往、閉塞性動脈硬化症の既往、虚血性心疾患の家族歴、喫煙歴、HDL/LDL-cholesterol 値、HbA1c 値、eGFR 値、Cr 値、服薬状況 (血糖降下薬、降圧薬、高脂血症薬、抗血小板薬、血管拡張薬等)、安静時及び負荷時の血圧、心拍数、負荷時心電図の ST 変化、負荷時の狭心症発作、安静時と負荷時の心区出率等。

画像診断学的指標 (施行例のみ) : CCTA から得られた冠動脈枝の狭窄率、カルシウムスコア、冠動脈造影から得られた冠動脈枝の狭窄率、FFR 値等。
を行いその治療効果や臨床的背景の検証も行う。

4 . 研究成果

心筋血流定量による冠動脈枝病変及び主幹部病変の予測の検討

55 症例 (男性 24 例、女性 31 例、平均年齢 74±10 歳) を対象とした。冠動脈造影にて、10 例 (24.4%) は有意な冠動脈病変が見られず、18 例 (43.9%) は 1 枝病変、13 例 (31.7%) は 2 枝病変、14 例 (25.5%) は 3 枝病変あるいは左主幹部病変であった。34 例 (61.8%) が高血圧、29 例 (52.7%) が慢性腎臓病で、44 例 (80%) に高血圧や高脂血症の治療が施されていた。

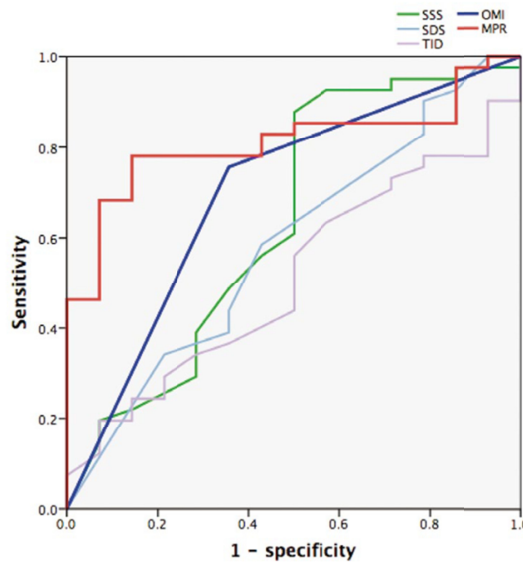
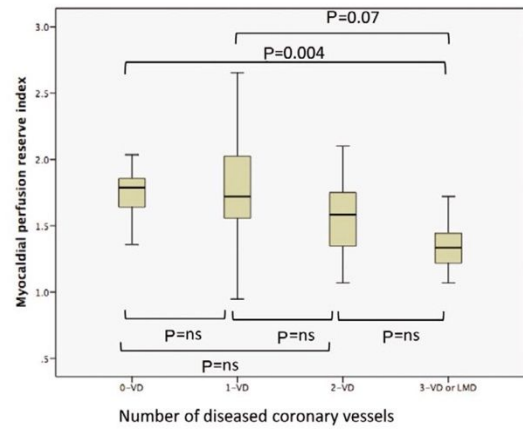
3 枝病変あるいは左主幹部病変の予測因子として、心筋梗塞の既往 ($p < 0.009$) と負荷時の心筋血流量を表す stress K1 ($p < 0.015$)、myocardial perfusion reserve index (MPRi) ($p < 0.001$) が統計学的に有意な予測因子であった。多変量解析にて心筋梗塞の既往と MPRi が有意な関連因子であった。

MPRi の平均値は 1.60 (0.76 - 2.65)、有意狭窄がなかった症例の平均は 1.79 (1.36 - 2.45)、1 枝病変では 1.72 (0.95 - 2.65)、2 枝病変では 1.58 (1.07 - 2.10)、3 枝病変では 1.33 (0.76 - 1.72) であった。

19 例 (34.5%) は心筋梗塞の既往があった。有意狭窄のない 10 例中 4 例 (40%) で心筋梗塞の既往があり、1 枝病変では 18 例中 1 例 (5.6%)、2 枝病変では 13 例中 5 例 (38.5%)、3 枝あるいは左主幹部病変では 14 例中 9 例 (64.3%) であった。

ROC 解析にて MPRi は area under curve (AUC) が 0.81、心筋梗塞の既往では 0.70、これらの複合指標では 0.84 であった。MPRi の cut off 値を 1.5 と設定した場合、感度、特異度、正診率は 86%、78%、80%、心筋梗塞の既往では 64%、76%、73%、複合指標では 50%、95%、84% となった。これらの結果は下記に報告している。

Shiraishi S, Sakamoto F, Tsuda N, Yoshida M, Tomiguchi S, Utsunomiya D, Ogawa H, Yamashita Y. Circ J. 2015;79(3):623-31. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0932.



600 症例

を対とした心筋血流定量指標と虚血性心疾の臨床リスクファクターとの比較検討

600 症例を対象に全例にて半導体検出器によるダイナミック SPECT を施行された。男性 333 例、女性 267 例、平均年齢 74.2±9.5 歳であった。内、172 症例は 90 日以内に冠動脈造影が施行されている。33 例 (18.6%) は有意な冠動脈狭窄は見られなかった。34 例 (19.2%) は 1 枝病変、64 例 (36.2%) は 2 枝病変、41 (23.2%) 例は 3 枝病変であった。

収縮期血圧、HDL-Cholesterol、左室区出率、summed rest score (SRS) は統計学的に有意に安静時の myocardial blood flow (MBF) と相関があった。負荷時 MBF は男性よりも女性において有意に高かった。負荷時の myocardial perfusion reserve (MPR) は糖尿病、慢性腎疾患、陳旧性心筋梗塞群において有意に低下していた。MPR と負荷時 MBF は Hemoglobin、HDL-Cholesterol、LDL-Cholesterol、eGFR と正の相関、BNP、summed stress score (SSS)、SRS、

summed difference score (SDS) と負の相関が見られた。

多変量解析にて LVEF は安静時 MBF の、LVEF、Hb、性別、SSS、HDL-Cholesterol は負荷時 MBF の、Hb、LVEF、eGFR、HDL-C、SSS、OMI は MPR の独立した予後予測因子であった。

冠動脈造影が施行された 172 例において、MPR、負荷時 MBF、安静時 MBF の平均値はそれぞれ 2.12 ± 0.76 、 1.92 ± 0.72 、 0.92 ± 0.22 であった。MPR と負荷時 MBF は冠動脈狭窄の数と統計学的に有意な相関が見られた。(MPR、 $p < 0.008$; stress MBF、 $p = 0.003$)。コントロール群にて MPR の平均値は 2.89、冠動脈疾患が示唆され、冠動脈造影にて有意狭窄がなかった群で 2.23、1 枝病変群で 2.27、2 枝病変群で 2.00、3 枝病変群で 1.88 であった。

<引用文献>

1. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:740–748.
2. Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T, et al. Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of global myocardial flow reserve in patients referred for clinical ^{82}Rb PET perfusion imaging. *J Nucl Med.* 2011;52:726–732.
3. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation.* 2011;124:2215–2224.
4. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol.* 2012;19:670–680.
5. Danad I, Raijmakers PG, Appelman YE, et al. Hybrid imaging using quantitative $^{\text{H}}\text{2150}$ PET and CT-based coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2013 Jan;54 (1):55-63.
6. Klein R, Beanlands RS, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. *J Nucl Cardiol.* 2010 Aug;17(4):555-70.

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 1 件)

1. Shiraishi S, Sakamoto F, Tsuda N, Yoshida M, Tomiguchi S, Utsunomiya D, Ogawa H, Yamashita Y. 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(3):623-31. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0932.

〔学会発表〕(計 6 件)

津田紀子、白石慎哉、坂本史、吉田守克、冨口静二、山下康行
左主幹部病変及び 3 枝病変の予測における半導体検出器を用いた心筋血流予備能の有用性 第 54 回日本核医学総会 2014 年 11 月 6 日-8 日 大阪国際会議場

Shinya Shiraishi, Noriko Tsuda, Fumi Sakamoto, Seiji Tomiguchi, Yasuyuki Yamashita

Predicting occult coronary artery disease in patients with normal myocardial perfusion scintigraphy using myocardial perfusion reserve on dynamic thallium-201 single-photon emission computed tomography with a semiconductor gamma camera. 28th Annual EANM Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2015 10-14 October 2015 Hamburg, Germany.

白石慎哉

日本心臓核医学会ジョイントシンポジウム指名講演 半導体 SPECT による心筋血流予備能測定の臨床応用 第 55 回日本核医学総会 2015 年 11 月 5 日-7 日

14-17 Shinya Shiraishi, Noriko Tsuda, Fumi Sakamoto, Morikatsu Yoshida, Seiji Tomiguchi, Yasuyuki

Yamashita Myocardial perfusion and reserve based on quantitative dynamic SPECT imaging using a CZT gamma camera: Association with cardiovascular risk factors The 75th annual meeting of the Japan Radiological Society Yokohama 14-17 April 2016

Shinya Shiraishi, Noriko Tsuda, Fumi Sakamoto, Morikatsu Yoshida, Seiji Tomiguchi, Yasuyuki Yamashita

Predicting coronary multi-vessel disease by quantification of myocardial perfusion using with a semiconductor SPECT 第 55 回日本核医学総会 2016 年 11 月 3 日-5 日 名古屋国際会議場

Shinya Shiraishi, Noriko Tsuda, Fumi Sakamoto, Hideaki Yuki, Seiji Tomiguchi, Yasuyuki Yamashita Comparison of

MBF and MFR by dynamic SPECT with clinical risk factors
of CAD in patients with normal MPS The 76th annual
meeting of the Japan Radiological Society Yokohama 13-16
April 2017

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等 なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

白石 慎哉 (SHIRAIISHI, Shinya)

熊本大学・大学院生命科学研究部放射線診断学分野・
助教

研究者番号：50433008

(2)研究分担者

富口 静二 (TOMIGUCHI, Seiji)

熊本大学・医学部保健学科・医療技術科学講座・教授

研究者番号：20172082

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者 なし