

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461811

研究課題名(和文) 15-0 水PETを基準とした3テスラ心筋血流MRIの心筋血流定量解析法の開発

研究課題名(英文) Development of the method for the quantitative assessment of myocardial perfusion MRI at 3T by using radio-water PET as a reference standard.

研究代表者

石田 正樹 (ISHIDA, Masaki)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10456741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：0-15標識水心筋血流3D PET/CTの撮影法最適化および3テスラ心筋血流MRIの撮影法最適化および画像解析法の開発を行った。実症例における0-15標識水心筋血流PETおよび3テスラ心筋血流MRIから計測される安静時、負荷時心筋血流量値は妥当であった。0-15標識水心筋血流PETと3テスラ心筋血流MRIを直接比較することにより3テスラ心筋血流MRIの心筋血流定量解析法の検証を継続している。

研究成果の概要(英文)：We have optimized the procedure for the image acquisition of radio-water myocardial perfusion PET using 3D PET/CT system and 3T myocardial perfusion MRI and developed the method for the quantitative assessment of 3T myocardial perfusion MRI. The values of rest and stress myocardial blood flow obtained from 3D radio-water myocardial perfusion PET and 3T myocardial perfusion MRI were reasonable as compared with the values in literature. We continue the validation of the quantitative assessment of 3T myocardial perfusion MRI against 3D radio-water PET as a reference standard.

研究分野：Radiation science

キーワード：心筋血流 心筋パーフュージョンMRI ガドリニウム造影剤 3テスラ MRI 0-15水PET 血流予備能

## 1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患の治療方針決定には、冠動脈狭窄の形態的診断と機能的狭窄度の診断を正確に行うことが重要であり、それぞれ X 線冠動脈造影と FFR(Fractional Flow Reserve)が用いられるが、これらの侵襲的検査は合併症や死亡のリスクを伴い、検査費用も高価である。このため、冠動脈造影検査や再灌流療法を実施する前に、冠動脈の機能的狭窄度や心筋虚血の有無と程度を客観的に診断できる非侵襲的診断法の確立が望まれている。

負荷心筋血流 MRI は、アデノシンなどの薬物負荷中に MR 造影剤をボラス注入し、心筋ファーストパスの動態から心筋血流分布を評価する方法である。造影剤の動態の解析から、心筋血流を定量評価が可能になる。我々は 1.5 テスラ MR 装置を用いた心筋血流 MRI 画像を解析し、局所心筋血流を定量評価する解析ソフトウェアを開発した実績を有し、各種心疾患の病態解明に応用してきた。

3 テスラ MR 装置は 1.5 テスラ MR 装置よりも T1 緩和時間の延長による組織コントラストの増加や信号雑音比の点で優れるが、心臓領域では磁場強度上昇に伴う静磁場や RF 不均一によるアーチファクトなど技術的に解決すべき問題も多かったが、我々は 3 テスラ装置による心筋血流 MRI のパルス系列の最適化を独自に行い、心筋虚血の視覚的描出については 1.5 テスラ装置を上回る画質が得られるようになった。しかし、3 テスラ装置による心筋血流の定量評価では、高磁場化に伴う T1 緩和時間の延長に対応した血液入力信号の飽和補正法の開発や、T2 ならびに T2\* 短縮の影響評価など、いくつか解決すべき問題がある。

心筋血流 MRI を用いて精度の高い心筋血流定量解析法を開発するためには、心筋血流を正確に定量評価できるゴールドスタンダードを確立することが重要である。O-15

標識水は血液・心筋間質組織・心筋細胞間を完全に自由拡散し、心筋細胞内で代謝されないため、血流トレーサーとしては理想的な特長を備えている。しかし、O-15 標識水の半減期は約 2 分と非常に短く、サイクロトロンから CO<sub>2</sub> ガスとして供給されるため、院内サイクロトロンおよび O-15 標識水合成装置の設置が不可であり、実施可能な施設は国内外を問わず限られている。

## 2. 研究の目的

- (1) 3D PET/CT 装置を用いた O-15 標識水心筋血流 PET による心筋血流量をゴールドスタンダードとして、3 テスラ心筋血流 MRI から心筋血流量を高い精度で定量的に診断できる新しい手法を開発すること。
- (2) 虚血性心疾患患者を対象に、3 テスラ心筋血流 MRI と O-15 標識水心筋血流 PET を薬剤負荷時と安静時に撮影し、虚血心筋および梗塞心筋における心筋血流量と心筋血流予備能を比較検証すること。
- (3) 冠動脈造影時に行われる FFR 計測を基準として、冠動脈疾患患者の診断と治療方針決定における負荷心筋血流 MRI 定量解析の有効性を評価すること。

## 3. 研究の方法

- (1) 3D PET/CT 装置を用いた O-15 標識水心筋血流 PET の撮影方法、O-15 標識水投与量を最適化する。
- (2) 高精度の 3 テスラ心筋血流 MRI 定量解析法を開発する。虚血性心疾患患者を対象に、アデノシン負荷時・安静時の 3 テスラ心筋血流 MRI と O-15 標識水心筋血流 PET を撮影し、O-15 標識水心筋血流 PET をゴールドスタンダードとして、3 テスラ心筋血流 MRI の局所心筋血流定量解析法を最適化する。
- (3) 虚血性心疾患患者を対象に、3 テスラ心筋血流 MRI および O-15 標識水心筋血流 PET の心筋血流定量評価の診断能と X 線冠動脈造影や FFR による診断能を比較し、侵襲的検査

を3テスラ心筋血流MRIによる心筋血流量解析で代替できるかを検討する

(4) 開発された3テスラ心筋血流MRIによる心筋血流量定量評価法の予後評価における有用性を検討する。

#### 4. 研究成果

(1) 平成25-26年度にはO-15標識水心筋血流PETの撮影方法を最適化した( )。

本研究で使用される3D PET/CT装置(GE Discovery PET/CT 690)を用いたO-15標識水心筋血流PETでは、光子の検出感度向上とノイズ低減により、O-15標識水トレーサーの注入量を従来法より減少できる。フィンランド・Turku PET centerを訪問し、O-15標識水心筋血流PET撮影方法に関するアドバイスに従いtracer注入法に関するファントム実験を行った。生食入りピーカーをPETガントリ内に置き、tracerの注入量/速度を様々に変えてO-15標識水を注入し、ダイナミック撮影を行った。計測されたtrue countと放射能の関係をプロットすると、200MBq以下で両者に直線関係が認められた(図1)。実症例での左室countは注入速度が0.4mL/sの場合、注入開始後約40秒でピークに達した。左室countがピークになる時の体内放射能が200MBqとなるような投与量は250MBqであり、これを至適投与量とした。

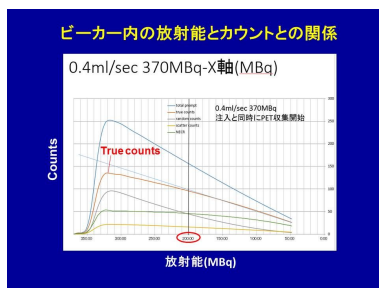


図1

O-15標識水心筋血流PETでは、通常CTによる吸収補正を行うが、PET画像とCT画像の位置ずれが問題となる。どの程度まで両者の位置ずれが許容されるかを検討した。両者のずれが8mmを超えると前壁中隔で心筋血流が過大評価されるが(ref. vs. 8mm-shift: #1,

1.02±0.19 vs. 1.11±0.19, p=0.015; #7, 1.07±0.21 vs. 1.23±0.21, p=0.015; #12, 1.06±0.22 vs. 1.14±0.23, p=0.027) ずれが6mm以下であれば問題ないことが示された(図2)。

AHA-segment	Reference	Misregistration					
		2mm	4mm	6mm	8mm	10mm	15mm
#1	1.02 ± 0.19	1.05 ± 0.20	1.06 ± 0.19	1.05 ± 0.21	1.11 ± 0.20	1.13 ± 0.21	1.19 ± 0.18
#2	0.77 ± 0.23	0.79 ± 0.25	0.79 ± 0.26	0.79 ± 0.26	0.81 ± 0.25	0.82 ± 0.27	0.84 ± 0.27
#3	0.81 ± 0.25	0.80 ± 0.27	0.84 ± 0.25	0.82 ± 0.28	0.84 ± 0.26	0.85 ± 0.27	0.85 ± 0.24
#4	0.90 ± 0.32	0.87 ± 0.29	0.88 ± 0.29	0.90 ± 0.35	0.91 ± 0.32	0.87 ± 0.28	0.89 ± 0.28
#5	0.98 ± 0.26	0.96 ± 0.27	0.97 ± 0.26	0.96 ± 0.28	0.97 ± 0.24	0.96 ± 0.27	0.98 ± 0.25
#6	1.05 ± 0.23	1.03 ± 0.24	1.06 ± 0.23	1.06 ± 0.27	1.11 ± 0.24	1.13 ± 0.25	1.16 ± 0.18
#7	1.07 ± 0.21	1.09 ± 0.22	1.13 ± 0.21	1.14 ± 0.22	1.23 ± 0.21	1.26 ± 0.22	1.31 ± 0.25
#8	0.92 ± 0.25	0.91 ± 0.25	0.92 ± 0.26	0.90 ± 0.25	0.95 ± 0.25	0.94 ± 0.28	0.96 ± 0.28
#9	0.92 ± 0.31	0.90 ± 0.29	0.90 ± 0.30	0.90 ± 0.28	0.92 ± 0.31	0.94 ± 0.30	0.94 ± 0.29
#10	0.96 ± 0.33	0.95 ± 0.31	0.96 ± 0.34	0.95 ± 0.33	0.96 ± 0.33	0.95 ± 0.31	0.97 ± 0.32
#11	0.98 ± 0.25	0.96 ± 0.28	0.98 ± 0.25	0.96 ± 0.28	0.98 ± 0.26	0.98 ± 0.29	1.00 ± 0.28
#12	1.06 ± 0.22	1.04 ± 0.24	1.09 ± 0.24	1.08 ± 0.26	1.14 ± 0.23	1.16 ± 0.26	1.18 ± 0.24
#13	1.08 ± 0.23	1.09 ± 0.23	1.12 ± 0.24	1.12 ± 0.24	1.18 ± 0.26	1.17 ± 0.26	1.17 ± 0.18
#14	1.12 ± 0.32	1.08 ± 0.43	1.08 ± 0.47	1.07 ± 0.43	1.08 ± 0.47	1.08 ± 0.37	1.08 ± 0.40
#15	1.09 ± 0.42	1.06 ± 0.46	1.05 ± 0.44	1.01 ± 0.43	1.08 ± 0.51	0.99 ± 0.38	1.05 ± 0.47
#16	1.08 ± 0.21	1.06 ± 0.31	1.09 ± 0.27	1.07 ± 0.30	1.12 ± 0.33	1.13 ± 0.31	1.17 ± 0.30
#17	1.06 ± 0.34	1.00 ± 0.32	1.07 ± 0.45	1.03 ± 0.40	0.97 ± 0.43	1.07 ± 0.36	1.01 ± 0.40

図2

O-15標識水心筋血流PETはCTによる吸収補正を行わない場合も心筋血流を正確に計測できるか検討した。吸収補正あり(CTAC)となし(NAC)の画像再構成を行い心筋血流量(MBF)と心筋血流予備能(MPR)を計測した。MBF、MPRともにCTACとNACの間で高い相関(MBF、r2=0.89、slope 0.90、ICC 0.93; MPR、r2=0.86、slope 0.92、ICC 0.92)が示され、吸収補正なしでもO-15標識水心筋血流PETを用いた心筋血流量定量評価は正確に行うことができ、被曝線量を0.6mSv程度まで減らすことが可能であることが示された(図3)。

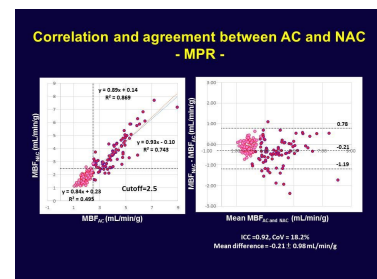
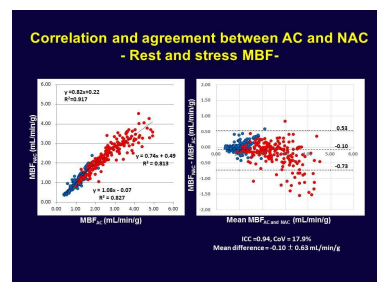


図3

(2) 平成25-26年度にはO-15標識水心筋血流PETの撮影方法の最適化に平行して3テスラ心筋血流MRIの撮影方法の最適化および解析方法の開発を行った( )。また、平成26-27年度には虚血性心疾患が疑われる患者に対してO-15標識水心筋血流PETと3テスラ心筋血流MRI両者を撮影し症例の蓄積を継続している( )。

心筋血流MRIでは左室内腔の血液信号は造影剤濃度が上昇すると、濃度と信号に直線関係がなくなることが知られるが、3テスラ装置では1.5テスラ装置と比べこの特性は異なる。ガドリニウム造影剤(Gd-DOTA)の濃度依存的な信号強度上昇の非直線性の特性について、ヒト血液ファントムを用いて検討した。実際の患者撮影条件に合わせて、Saturation delayを110msに設定しSENSEを併用したグラディエントエコー法で撮影した。造影剤濃度-信号曲線の直線性は0-約6mMで保たれた(図4)。このヒト血液ファントムから得られた、ガドリニウム造影剤の濃度依存的な信号強度の非直線性についての造影剤濃度-信号曲線のデータを3テスラ心筋血流MRI用の心筋血流定量解析ソフトウェアに組み込み、計測された信号強度が適切に補正されるように実装した。また、心筋血流定量化のアルゴリズムとして、我々が1.5テスラ心筋血流MRIにて開発した経験のあるPatlak plot (Patlak法)<sup>1</sup>と従来欧米を中心に用いられてきたFermi function constrained deconvolution (Fermi法)<sup>2</sup>の両者を比較できるように実装した。

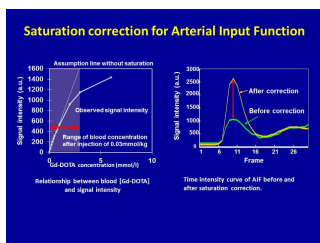


図4

負荷時心筋血流量、心筋血流予備能は、Fermi法を用いた場合、O-15標識水心筋血流

PETで得られる値(負荷時心筋血流量3-5mL/min/g、心筋血流予備能3-5)より小さい値が報告されることが知られている。近年、我々は1.5テスラ心筋血流MRIのPatlak解析により心筋血流計測法が可能であることを報告してきた。この方法では、左室内腔の信号強度の飽和の影響を適切に補正し、造影剤のextraction fractionを補正することによりO-15標識水心筋血流PETとよく一致した心筋血流値が得られることが知られている<sup>3</sup>。冠動脈疾患や心筋梗塞の既往のない患者9名においてPatlak法とFermi法から得られる心筋血流量と心筋血流予備能を比較した。結果は図5に示したように、Patlak法から得られた心筋血流値、心筋血流予備能ともにO-15標識水心筋血流PETで得られる値によく一致していたが、Fermi法ではPatlak法と比べ有意に小さい値を示した。このことから従来用いられているFermi法ではモデルに内在する問題点のため心筋血流値が過小評価されており、Patlak法のほうがより正確な計測値が得られる可能性が示唆された。

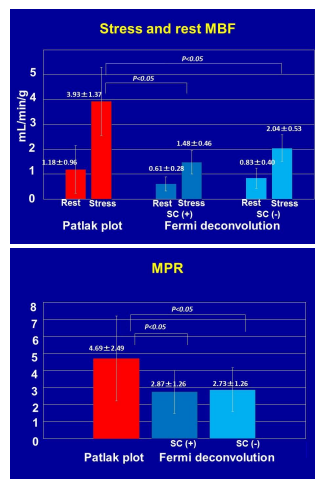


図5

心筋血流MRIを、2コンパートメントモデルを用いて解析するPatlak法ではK1、MBFが計測できる。また、造影前後のT1マッピングを用いると造影剤の分配係数( )とそれをヘマトクリットで補正することでECV(細胞外液分画)が定量的に計測可能である<sup>4</sup>。ところで2コンパートメントモデルから =

K1/k2<sup>5</sup>である。したがって心筋血流MRIと造影前後のT1マッピングが撮影されておれば一度の検査から相補的にk2の定量評価も行える。そこで心筋梗塞の既往のある患者19名において心筋血流MRIと造影前後のT1マッピングを撮影し、梗塞のないセグメント、梗塞があるが内膜化に限られるセグメント、梗塞が貫壁性に見られるセグメントでK1,MBF、ECV、k2を計測したところ各郡でいずれの値にも有意な差が認められた(図6)。このことから、心筋血流MRIと造影前後のT1マッピングの撮影からk2を含めた心筋組織性状のパラメータが一回の検査で計算され、様々な心疾患の病態解明に有用性が期待される。

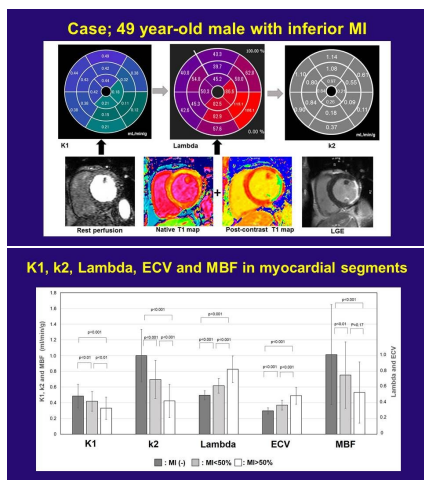


図6

期間中、虚血性心疾患患者34例に対して、負荷時・安静時の3テスラ心筋血流MRIとO-15標識水心筋血流PETの両方が撮影することができた。O-15標識水心筋血流PET/CTをゴールドスタンダードとして、3テスラ心筋血流MRIの局所心筋血流量定量解析法を最適化するために画像解析を実施中である。34例のうち28例においてはO-15標識水心筋血流PET/CTの解析が終了しており、安静時、負荷時の心筋血流、心筋血流予備能は、それぞれ、梗塞のないセグメントで1.14±0.51 mL/min/g、2.81±0.96 mL/min/g、2.68、梗塞のあるセグメントで0.87±0.26 mL/min/g、2.14±0.92 mL/min/g、2.68であり妥当な計測値が得られている(図7)。

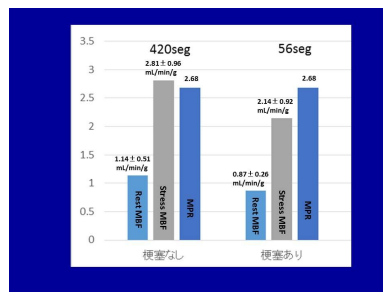


図7

(3) 虚血性心疾患における、3テスラ心筋血流MRIおよびO-15標識水心筋血流PET/CTの心筋血流量定量評価の診断能とX線冠動脈造影やFFRによる診断能を比較するため症例の蓄積を継続中である。

(4) 3テスラ心筋血流MRIによる心筋血流量定量評価法の予後評価における有用性を検討するため症例の蓄積および経過観察を継続中である。

<引用文献>

Ishida M, et al. *MRM* 2011;66:1391  
 Jerosch-Herold M, et al. *Med Phys*. 1998;25:73  
 Tomiyama Y, et al. *JMRI*. 2015;42:754  
 Flett AS, et al. *Circulation*. 2010;122:138  
 Tofts P, et al. *JMRI*. 1999;10:223

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0件)

〔学会発表〕(計6件)

Akimasa Yamada, Masaki Ishida, Takashi Ichihara, Takahiro Natsume, Yoshitaka Goto, Mio Uno, Motonori Nagata, Yasutaka Ichikawa, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma.  
 Comprehensive assessments of myocardial tissue kinetic parameters of K1, k2, MBF, lambda and ECV by using a synergistic quantitative analysis of first-pass myocardial perfusion MRI and pre- and post-contrast T1 mapping in patients with myocardial infarction. ISMRM 2016 24<sup>th</sup> Annual Meeting & Exhibition. 2016/5/7-2016/5/13. Singapore (Singapore)  
 Akimasa Yamada, Masaki Ishida, Takashi Ichihara, Takahiro Natsume, Tsuge Shinsuke, Yoshitaka Goto, Mio

Uno, Motonori Nagata, Yasutaka Ichikawa, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma.

Fermi function constrained deconvolution underestimates myocardial blood flow and myocardial perfusion reserve regardless of saturation correction of arterial input curve.

SCMR 2016 19<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions

2016/1/27-2016/1/30

Los Angeles (USA)

Masaki Ishida, Yasutaka Ichikawa, Yoya Tomita, Akira Kamigiri, Hajime Sakuma.

Absolute quantification of regional myocardial blood flow using O-15 water PET with and without attenuation correction.

SNMMI 2015 Annual Meeting

2015/6/6-2015/6/10

Baltimore (USA)

Yasutaka Ichikawa, Masaki Ishida, Yoya Tomita, Hajime Sakuma.

The effects of PET/CT misalignment on the quantification of myocardial blood flow in O-15 water myocardial PET/CT.

SNMMI 2015 Annual Meeting

2015/6/6-2015/6/10

Baltimore (USA)

市川泰崇、石田正樹、富田陽也、上桐章、伊藤瞬、北川覚也、佐久間肇  
心筋血流 15O 水 PET/CT 検査における tracer 投与量/速度の最適化  
第 24 回日本心臓核医学会総会・学術大会

2014/7/18/2014/7/19

愛媛県民文化会館（愛媛県松山市）

石田正樹、市川泰崇、富田陽也、上桐章、伊藤瞬、佐久間肇

吸収補正を行わない 15O 水心筋血流 PET/CT 検査による心筋血流定量評価は可能か

第 54 回日本核医学会学術総会

2014/11/6-2014/11/8

大阪国際会議場（大阪府大阪市）

〔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：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

石田 正樹 (ISHIDA, Masaki)  
三重大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：10456741

(2)研究分担者

北川 覚也 (KITAGAWA, Kakuya)  
三重大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：50378353

佐久間 肇 (SAKUMA, Hajime)  
三重大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号：60205797

(3)連携研究者

( )

研究者番号：